

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Направление медицина

Кафедра анестезиологии и реаниматологии

Допускается к защите

Заведующий кафедрой

*д.м.н., профессор, засл.врач РФ Волчков В. А.*

«    » \_\_\_\_\_

## **ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА**

на тему:

Влияние применения тромболизиса на результаты комплексного лечения  
больных с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому  
типу

Выполнила студентка

604 группы

**Гудкова Н.**

Научный руководитель:

к.м.н., доцент Ковалев С. В.

Санкт-Петербург

2020 год

## **Список сокращений**

АД - артериальное давление;

АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время;

ГБВ - гиперинтенсивное белое вещество;

ИИ - ишемический инсульт;

ЛПВП - липопротеины высокой плотности;

ЛПНП - липопротеины низкой плотности;

МНО - международное нормализованное отношение;

НП - натрийуретического пептид;

ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения;

РТ - реперфузионная терапия;

СД - сахарный диабет;

ТЛТ - Тромболитическая терапия.

# Оглавление

Список сокращений.....	2
Оглавление.....	3
Введение.....	5
ГЛАВА 1.ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	9
1.1. Современные возможности лечения ишемического инсульта.....	9
1.2. Подтипы ишемических инсультов.....	14
1.3. Временной фактор при оказании помощи.....	17
1.4. Коморбидные состояния и проведение тромболитической терапии.....	18
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	20
2.1. Характеристика больных.....	20
2.2. Основные методы оценки состояния больных при поступлении и выписке.....	28
2.3. Основные методы оценки состояния больных после выписки.....	39
2.4. Статистический анализ.....	41
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.....	42
3.1. Динамика острого течения ОНМК по ишемическому типу.....	42
3.2. Сравнение отдаленных результатов лечения пациентов при проведении тромболитической и стандартной терапии.....	51
3.3. Эффективность тромболитической терапии у больных с кардиоэмболическим и атеротромботическим подтипами ОНМК.....	58
3.4. Влияние гипергликемии, гиперхолестеринемии и ожирения на отдаленные исходы лечения больных с использованием тромболитической терапии.....	68
3.4.1. Результаты пациентов с различным уровнем глюкозы за 3 месяца.....	68
3.4.2. Результаты пациентов различным уровнем холестерина за 3 месяца....	70
3.4.3. Результаты пациентов с различным уровнем массы тела за 3 месяца...	72

3.5. Эффективность тромболитической терапии оказанной в различных временных интервалах после возникновения симптомов.....	75
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	79
ВЫВОДЫ.....	82
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	83

## Введение

Ежегодно в мире регистрируется около 12 миллионов инсультов, а в России более 450 тыс., то есть каждые 1,5 минуты у кого-то из россиян развивается это заболевание. В крупных мегаполисах России количество острых инсультов составляет от 100 до 120 в сутки.

Инсульт в настоящее время является одной из основных причин инвалидизации населения. Инвалидами становятся 70—80 % выживших после инсульта, причём примерно 20—30 % из них необходим постоянный посторонний уход. За год умирает около 6,2 миллионов человек [1].

Среди всех видов инсульта преобладают ишемические поражения мозга. Чаще всего возникает у больных старше 60 лет, имеющих в анамнезе инфаркт миокарда, ревматические пороки сердца, нарушение сердечного ритма и проводимости, сахарный диабет. Большую роль в развитии ишемического инсульта играют нарушения реологических свойств крови, патология магистральных артерий. Ишемические инсульты составляют приблизительно 80% всех инсультов. Именно поэтому такое важное значение имеет раннее вмешательство [2].

На сегодняшний день все больше используется тромболизисная терапия (ТЛТ) в лечении таких пациентов.

В концепции острого нарушения кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу (I64) существует понятие ишемической полутени (пенумбры). Оно было впервые введено в 1981 году как «гипоперфузированная мозговая ткань, способная восстанавливаться при улучшении перфузии» [3]. Гипоперфузия приводит к гипоксии и потере функции, но этого недостаточно, чтобы нанести непоправимый урон. Эта область может возобновить свою функцию, если окклюзированный кровеносный сосуд восстанавливает проходимость и, именно он, является основной мишенью для тромболизиса [4].

Однако, при отсутствии вмешательства, не только становится необратимым, но и может разрастаться в окружающие ткани.

Исследование тромболитической терапии Echoplanar Imaging (EPITHET) показало, что использование именно альтеплазы уменьшало рост размера поражения (инфаркта) и значительно увеличивало реперфузию по сравнению с плацебо [5].

Процедура ТЛТ стала возможной благодаря внедрению в клиническую практику компьютерной томографии, позволяющей диагностировать характер инсульта. Однако использование мультимодальной нейровизуализации для увеличения времени терапевтического окна остается спорным. В различных исследованиях у пациентов, получавших терапию в рамках расширенного временного окна частота внутричерепных кровоизлияний была аналогичной контрольной группе.

Наиболее критичным моментом являются временные рамки оказания помощи от первых появлений симптомов. Исследованиями было подтверждено, что результаты, после использования тромболитической терапии более 4,5 часов от возникновения первых симптомов, не показывают значительных улучшений в сравнении с плацебо. Уменьшение временного интервала оказания помощи оказалось не репрезентативным в данных исследованиях [6].

Диагностика, о которой было изложено выше, крайне важна при остром нарушении кровообращения, потому как при геморрагическом типе - тромболитическая терапия строго противопоказана и может привести к летальному исходу. Но и при ишемическом поражении возможны серьезные осложнения.

Таким образом, были выявлены факторы, влияющие на безопасность ТЛТ:

- время начала проведения терапии;

- наличие и размер области мозга с потенциально обратимыми изменениями;
- особенности системной и локальной гемодинамики;
- факторы гемостаза;
- чувствительность вещества головного мозга к ишемии;
- степень повреждения гематоэнцефалического барьера [7].

Значительным также представляется подтип ишемического инсульта (ИИ). На данный момент их выделяют 5: кардиоэмболический, атеротромботический, лакунарный, инсульт другой установленной этиологии и инсульт неустановленной этиологии. Несмотря на то, что по различным данным исходы и выживаемость пациентов при каждом подтипе неравнозначны, отличий в подходе лечения нет. Такой подход заведомо снижает выживаемость определенных групп пациентов.

Таким образом, одной из задач данной работы является устранение некоторых сформировавшихся неопределенностей, касающиеся как использования ТЛТ в различные временные интервалы, так и влияния данной терапии на подтипы.

#### **Цель исследования:**

Оценить эффективность тромболитической терапии в комплексном лечении больных с ОНМК различной этиологии.

#### **Задачи исследования:**

1. Изучить динамику течения острого периода ОНМК по ишемическому типу у больных с проведенной тромболитической терапией и пролеченных консервативно;
2. Провести сравнительный анализ отдаленных результатов лечения больных с ОНМК по ишемическому типу, прошедших процедуру тромболизиса, и без нее с

помощью использования функциональных шкал;

3. Сравнить эффективность тромболитической терапии у больных с кардиоэмболическим и атеротромботическим подтипами ОНМК;
4. Оценить эффект тромболитической терапии в различные временные интервалы от момента начала лечения;
5. Выявить влияние гипергликемии, гиперхолестеринемии и ожирения на отдаленные исходы лечения больных, которым была проведена тромболитическая терапия.



# Глава 1. Обзор литературы

## 1.1 Современные возможности лечения ишемического инсульта.

На данный момент существует один способ патогенетического лечения - реперфузионная терапия (РТ). Его основной целью является спасение жизнеспособной области “пенумбры” и предотвращение распространения области инфаркта. Проведение РТ возможно в рамках так называемого терапевтического окна, которое составляет 4,5 ч для внутривенного (в/в) тромболизиса [8] и 6 ч для тромбоэмболоэкстракции. В РТ выделяют следующие виды:

1. Внутривенная (системная) ТЛТ.
2. Механическая РТ – тромбоэмболоэкстракция [9].

В данном обзоре будет рассмотрен только системный вид терапии, так как он непосредственно относится к проводимой работе.

Системная тромболитическая терапия проводится с применением альтеплазы, которая является единственным одобренным FDA средством для лечения пациентов с острым ишемическим инсультом. Ее использование связано с улучшением результатов широкой группы пациентов. Недавние исследования показали, что терапевтическое окно может быть увеличено до 4,5 часов у отдельных пациентов [10].

Альтеплаза и другие активаторы плазминогена, такие как стрептокиназа и урокиназа, стимулируют тромболизис путем гидролиза аргинин-валиновой пептидной связи в плазминогене с образованием активного протеолитического фермента плазмина [11].

Во время физиологического фибринолиза активность циркулирующего плазмина быстро ингибируется  $\alpha 2$ -антиплазмином (ингибитором  $\alpha 2$ -плазмина). Фибринолитическая активность плазмина сохраняется в пределах тромба. Его системное действие сводится к минимуму, т.к. плазминоген селективно

включается в тромб, когда он образуется, и потому что сайты связывания лизина и пламиногена (и, следовательно, пламина), на котором связывается фибрин, являются теми же сайтами, на которых связывается  $\alpha 2$ -антиплазмин. Так, связанный с фибрином плазмин в тромбе защищен от действия  $\alpha 2$ -антиплазмину, не давая возможности встроиться  $\alpha 2$ -антиплазмину, занимая все доступные сайты. Тромболитические агенты, такие как стрептокиназа и урокиназа, активируют как фибрин-связанный, так и свободно циркулирующий пламиноген. Системная активация пламиногена приводит к выделению большого количества пламина в кровообращение.

Избыток пламина в конечном итоге истощает  $\alpha 2$ -антиплазмин, что приводит к «системному тромболитическому литическому состоянию», которое характеризуется выраженным системным фибринолизом и деградацией других прокоагулянтных белков плазмы. В отличие от стрептокиназы и урокиназы, альтеплаза является относительно фибрин-селективным активатором пламиногена. После связывания с фибрином альтеплаза приобретает высокое сродство к пламиногену. Связывание альтеплазы и пламиногена с фибриновым сгустком связано с конформационным изменением либо альтеплазы, либо пламиногена. Это связывание увеличивает доступность пламиногена локально, что приводит к более эффективной активации пламиногена на поверхности фибрина, чем это происходит в кровотоке. Исследования *in vitro* предполагают, что усиленная активация пламиногена одноцепочечной или двухцепочечной tPA в присутствии фибрина связана с повышенной аффинностью связанной с фибрином альтеплазы к пламиногену и с повышенной каталитической эффективностью [12].

Наиболее эффективным активатором пламиногена на данный момент считается альтеплаза. Клинические испытания стрептокиназы были преждевременно остановлены из-за недопустимо высокого уровня кровоизлияния, и этот препарат не следует использовать для лечения острых

ишемических инсультов в клинической практике [13]. Тенектеплазу сравнивали с альтеплазой в недавнем исследовании, но большого преимущества авторами не было отмечено. Необходимо дальнейшее наблюдение [14]. Внутривенно вводимая десмотеплаза также находится в стадии изучения [15].

Однако надо помнить, что как у любого лечения, использование ТЛТ ограничено противопоказаниями и осложнениями. Противопоказаниями для проведения системной ТЛТ являются:

- Соматические:

1. Гиперчувствительность к гентамицину.
  2. Гиперчувствительность к действующему веществу.
  3. Тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия, систолическое артериальное давление (АД) выше 185 мм рт.ст., или диастолическое АД выше 110 мм рт.ст., или необходимость применения интенсивной терапии (в/в введение гипотензивных средств).
  4. Геморрагический диатез. Кровотечение в настоящее время или в предшествующие 6 мес.
  5. Подтвержденная язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в течение последних 3 месяца.
- Применение оральных антикоагулянтов (например, варфарин при МНО>1,3).
6. Бактериальный эндокардит, перикардит.
  7. Тяжелые заболевания печени (печеночная недостаточность, цирроз, портальная гипертензия, варикозное расширение вен пищевода).
  8. Острый панкреатит.
  9. Кровоизлияние в данный момент или за последние 6 месяцев.
  10. Обширное хирургическое вмешательство или любая обширная травма в течение предыдущих 10 сут (любая травма, полученная в результате развивающегося инфаркта миокарда), недавняя черепно-мозговая травма.

11. Недавний инфаркт миокарда.
12. Беременность.
13. Острая травма или перелом на момент осмотра.
  - Церебральные:
14. Нейровизуализационные признаки внутричерепного кровоизлияния или опухоли мозга.
15. Геморрагический инсульт или неуточненный инсульт в анамнезе.
16. Быстрое улучшение состояния или слабая выраженность симптомов к моменту начала инфузии рекомбинантного тканевого активатора плазминогена.
17. Признаки тяжелого инсульта: клинические (балл по шкале NIHSS более 25) или нейровизуализационные.
18. Судороги в начале инсульта.
19. Предшествующие инсульты или тяжелая черепно-мозговая травма в течение 3 месяцев.
20. Подозрение на субарахноидальное кровоизлияния.
21. Хирургическое вмешательство на головном и/или спинном мозге в анамнезе.
  - Церебральные и соматические:
22. Артериальные аневризмы
23. Опухоли с высоким риском кровотечения
  - Лабораторные:
24. Применение гепарина в предшествующие 48 ч, если в настоящее время значения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) выше верхней границы нормы.
25. Применение непрямых антикоагулянтов (варфарин), если МНО > 1,3.
26. Число тромбоцитов менее 100 000/мкл.
27. Концентрация глюкозы в крови менее 3 или более 20 ммоль/л.
28. Другие состояния, сопровождающиеся повышенным риском кровотечения.

К острым осложнениям терапии относят:

### 1. Системные кровотечения (в том числе геморрагический инсульт).

Согласно исследованиям NINDS r-tPA серьезные системные кровоизлияния были примерно примерно у 1,6% пациентов, принимавших альтеплазу [16].

Некоторые кровоизлияния можно контролировать с помощью переливания и хирургических методов, другие могут быть более серьезными и приводить к более высокому уровню смертности.

### 2. Реперфузионное повреждение.

Реперфузионное повреждение возникает из-за повреждения ткани после реканализации кровеносного сосуда после r-tPA. Клиническое ухудшение после инсульта может наблюдаться у пациентов с реокклюзией артерии, реканализированной r-tPA или гиперперфузией ткани из-за реканализации. Гиперперфузия является обычным явлением: в одном исследовании у 40% пациентов наблюдалась гиперперфузия в течение нескольких часов, а 50% - в течение 1 недели. Поздняя гиперперфузия приводит к увеличению объема инфаркта, тогда как ранняя гиперперфузия не имеет клинического значения [17].

### 3. Оролингвальный ангионевротический отек.

Оролингвальный ангионевротический отек после лечения альтеплазой может быть двусторонним или односторонним и, как правило, умеренным. Если он односторонний, то отек языка, обычно, противоположен пораженному полушарию. Данное состояние встречается с частотой в диапазоне от 1,3% до 5,1%. Риск возникновения оролингвального ангионевротического отека повышается при использовании препаратов-ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и при лобных и островковых инсультах. Поэтому рекомендуется стандартное лечение анафилаксии, включая кортикостероиды, антигистаминные препараты и интубацию. Дальнейший анализ механизма, лежащего в основе ангионевротического отека, может помочь определить наилучшее лечение [18]. Осложнения и эффективность проведения терапии

оценена в литературе не была.

В связи с тем, что медикаментозная ТЛТ может быть показана не всем пациентам с ИИ, поступившим в период терапевтического окна, были предприняты попытки поиска альтернативных методов лечения, одним из которых является механическое удаление тромба [9].

## **1.2. Подтипы ишемических инсультов.**

Результаты мультицентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) отметили, что подтип ишемического инсульта влиял на прогноз инсульта, риск рецидива и выбор лечения. Из-за потенциальной важности подтипа инсульта для интерпретации результатов, они разработали классификацию пациентов с ишемическим инсультом, выделив 5 основных этиологических групп. Этими пятью категориями классификации TOAST являются: атеросклероз крупных артерий (атеротромботический), включая тромбоз крупных артерий и эмболию между артериями; кардиоэмболия ; окклюзия мелких артерий (лакунарный); инсульт другой определенной причины и неопределенной причины. Для инсультов неопределенного происхождения требовалось 1 из 2 объяснений: (1) причина не была найдена, несмотря на всестороннюю оценку, или (2) наиболее вероятная причина не могла быть определена, потому что было найдено более одной вероятной причины [19].

Согласно последним исследованиям наиболее распространенными подтипами инсульта были кардиоэмболический тип (15%) и атеротромботический (14.1%), в дальнейшем они будут рассмотрены более детально [20].

Кардиоэмболический инсульт - это тяжелое состояние; пациенты склонны к ранним и долгосрочным рецидивам инсульта, хотя рецидивы могут быть

предотвращены с помощью соответствующего лечения во время острой фазы и строгого контроля при наблюдении. Некоторые клинические признаки наводят на мысль о кардиоэмболическом инфаркте, включая внезапное начало и быстрое развитие максимального уровня дефицита, афазия Вернике или глобальную афазия без гемипареза, маневр Вальсальвы в момент начала инсульта и одновременное возникновение церебральной и системной эмболии. Лакунарные клинические проявления, лакунарный инфаркт и особенно множественные лакунарные инфаркты делают кардиоэмболическое происхождение маловероятным. Распространенными факторами риска кардиоэмболического состояния являются мерцательная аритмия, недавний инфаркт миокарда, механический протез клапана, дилатационная кардиомиопатия и митральный ревматический стеноз. Пациенты, злоупотребляющие алкоголем, гипертонией, сердечно-сосудистыми заболеваниями, тошнотой и рвотой, а также перенесенным инфарктом головного мозга имеют повышенный риск ранней рецидивирующей системной эмболизации.

Кардиоэмболические инсульты являются подтипом с самой высокой внутрибольничной смертностью во время острой фазы инсульта. Внутрибольничная смертность от данного типа составила 27,3% по сравнению с 0,8% для лакунарных инфарктов и 21,7% для атеротромботического инсульта. Также его связывают с более низкой частотой отсутствия функциональных ограничений при выписке из стационара, предпологаемо вследствие большего очага в сравнении с другими подтипами [21].

Потому как кардиоэмболический подтип выделить сложно, необходимы более четкие критерии его определения. На сегодняшний день почти одна треть ишемических инсультов классифицируются как неопределенные, в том числе с двумя или более четко определенными причинами. Правильная оценка этиологии имеет решающее значение для ведения в острой и подострой фазах, чтобы

обеспечить пациенту быстрое лечение и лучшую профилактику раннего рецидива.

Предполагается, что биологические маркеры могут быть использованы в этиологической идентификации ишемического инсульта. При инсульте кардиоэмболического происхождения уровни натрийуретического пептида (НП), которые, как известно, связаны с тяжестью и смертностью, оказались выше, чем у других подтипов инсульта. Более того, некоторые авторы определили пороговые значения, выше которых величина прогнозирования для кардиоэмболического инсульта очень высока.

Прогностическая ценность НП даже увеличивается, когда она связана с маркерами тромбоэмболии и болезнью сердца.

Учитывая, такой большой процент летальности и осложнений после выписки ряд авторов заявляет о необходимости начала ранней профилактической антикоагуляции с гепарином у таких пациентов со строгим контролем частичного времени тромбопластина (между 1,5 и 2), чтобы предотвратить ятрогенное кровотечение из-за чрезмерной антикоагуляции [23].

Атеротромботический тип ишемического инсульта приводит к изменениям, варьирующимся от незначительного утолщения стенки до гемодинамически значимого стеноза просвета и является одной из наиболее распространенных причин инсульта в мире. Внутрочерепное атеросклеротическое заболевание может возникать одновременно с системным атеросклерозом, включающим другие артериальные ложа, такие как экстракраниальный, коронарный или периферические артерии, или могут быть изолированными. Средние мозговые артерии являются наиболее распространенным участком поражения, за которым следуют базилярная артерия, внутренние сонные артерии и внутрочерепные позвоночные артерии.



Главными факторами риска выступают сахарный диабет, дислипидемия, гипертензия и курение.

Атеросклеротический стеноз может быть диагностирован, и характеризуется неинвазивным нейровизуализацией и катетерной ангиографией. Специфических маркеров на данный момент не выявлено [24].

В сравнении с кардиоэмболическим подтипом атеротромботический представляется менее массивным поражением и менее высоким риском осложнений, ведущим к инвалидизации. Источников, recommending проводить усиленную антикоагулянтную терапию после тромболизиса не выявлено.

### **1.3 Временной фактор при оказании помощи.**

О времени проведения тромболитической терапии после появления первых симптомов было достаточно много исследований. Самым длительным временным интервалом было проведение ТЛТ в интервале 12 часов. Однако было доказано, что в сравнении с плацебо такое применение не оказалось эффективным.

Исследования ATLANTIS, NINDS и ECASS II, проводившие исследования эффективности проведения тромболитической терапии во временном окне до 6 часов также показали свою неэффективность и были остановлены из-за возможных тяжелых осложнений. Несколько попыток установить эффективность внутривенной альтеплазы свыше 3-часового периода времени оказались безуспешными. Второстепенный анализ показал зависимость между временем лечения и ожидаемым преимуществом с потерей эффективности вскоре после 3 часов [6].

Однако, в уже ставшем классическом исследовании ECASS-3, проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, в котором пациенты получали наилучшее медицинское лечение вместе с rtPA (n = 418) или плацебо (n = 403) в промежутке между 3–4,5 часа после появления

симптомов, показали что терапевтическое окно следует увеличить до 4,5 часов [25].

Работы о сравнении результатов в различных интервалах, относящихся к терапевтическому окну не были найдены.

#### **1.4 Коморбидные состояния и проведение тромболитической терапии.**

Коморбидность определяется как стабильное хроническое заболевание, которое есть пациента на момент поступления в больницу, которое напрямую не связано с причиной госпитализации. Сопутствующие заболевания влияют на выживаемость, но остается неизвестным, в какой степени нарушается функциональное восстановление после ишемического инсульта.

Сахарный диабет (СД) удваивает риск ИИ, и примерно 40% пациентов с ИИ, проходящих медицинскую реабилитацию, страдают от этого заболевания. СД чаще всего наблюдается у пациентов с лакунарным ИИ, и многомерный анализ показывает, что СД является предиктором лакунарного ИИ. Возможно, что пациенты с СД достигают худшего функционального восстановления из-за факторов риска и осложнений, связанных с этим заболеванием, которые в шесть раз чаще встречаются у этих пациентов. Наблюдалось, что у пациентов с СД восстановление после ИИ длится дольше, что продлевает реабилитационное лечение.

Одно из исследований показало, что СД не был независимым предиктором исхода, его влияние было косвенным и, возможно, связано с эффектом, который оказывает гипергликемия. [26]

Гиперхолестеринемия является фактором риска атеросклероза, что далее может привести к перемежающейся хромоте, артериальной гипертензии и инсульту.

Пациенты с гиперлипидемией при инсульте, как правило, имеют уменьшенный объем гиперинтенсивного белого вещества (ГБВ). Сообщалось, что тяжесть ГБВ предсказывает прогрессирование инфаркта при инсульте, приводящее к плохим

клиническим исходам. Важно отметить, что аномальный профиль холестерина у лиц с ожирением, а именно повышенный уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и пониженный уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), как предполагается, вызывает аномалии белого вещества. Это говорит о том, что профиль липопротеинов является фактором, который учитывает не только абсолютные повышенные уровни общих липидов крови. Действительно, в недавнем исследовании было продемонстрировано, что уровень ЛПНП был связан с долговременной смертностью после инсульта. С другой стороны, некоторые другие исследования показали, что гиперлипидемия отрицательно влияет на исходы острого инсульта у пациентов, которых лечили тромболитическими средствами или перенесли механическую эмболектомию [27].

## **Глава 2. Материалы и методы**

В проведенном ретроспективном исследовании были исследованы данные клинического обследования и лечения 135 пациентов с диагнозом ОНМК по ишемическому типу, находившихся в отделении нейрореанимации ГБУЗ “Городской больницы Святого Великомученика Георгия” в период с января 2016 по май 2018 года.

### **2.1. Характеристика больных.**

Все пациенты были разделены на несколько групп.

Для сравнительного анализа ранних и отдаленных результатов тромболизиса были сформированы группы:

- основная (72 пациента со средним возрастом  $70,8 \pm 12,2$  лет) с пациентами, перенесшими ишемический инсульт, которым была в рамках стандартной терапии была проведена ТЛТ;
- контрольная (63 пациента, средний возраст  $70,6 \pm 14,1$  лет) - больные, перенесшие ишемический инсульт и получавшие аналогичную терапию за исключением тромболитической.

Распределение больных по полу и возрасту представлено на рис.2.1.1; 2.1.2.

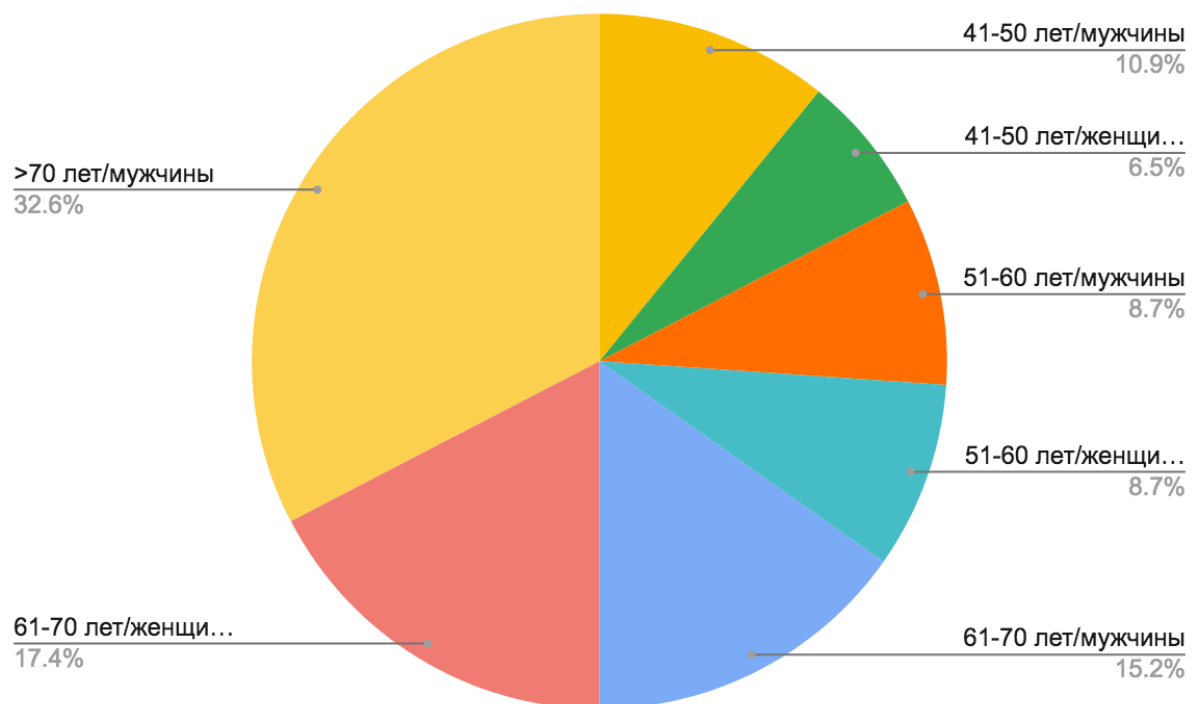


Рисунок. 2.1.1 - Распределение больных по полу и возрасту основной группы

В состав группы вошли 31 мужчина (43%) и 41 женщина (57%).

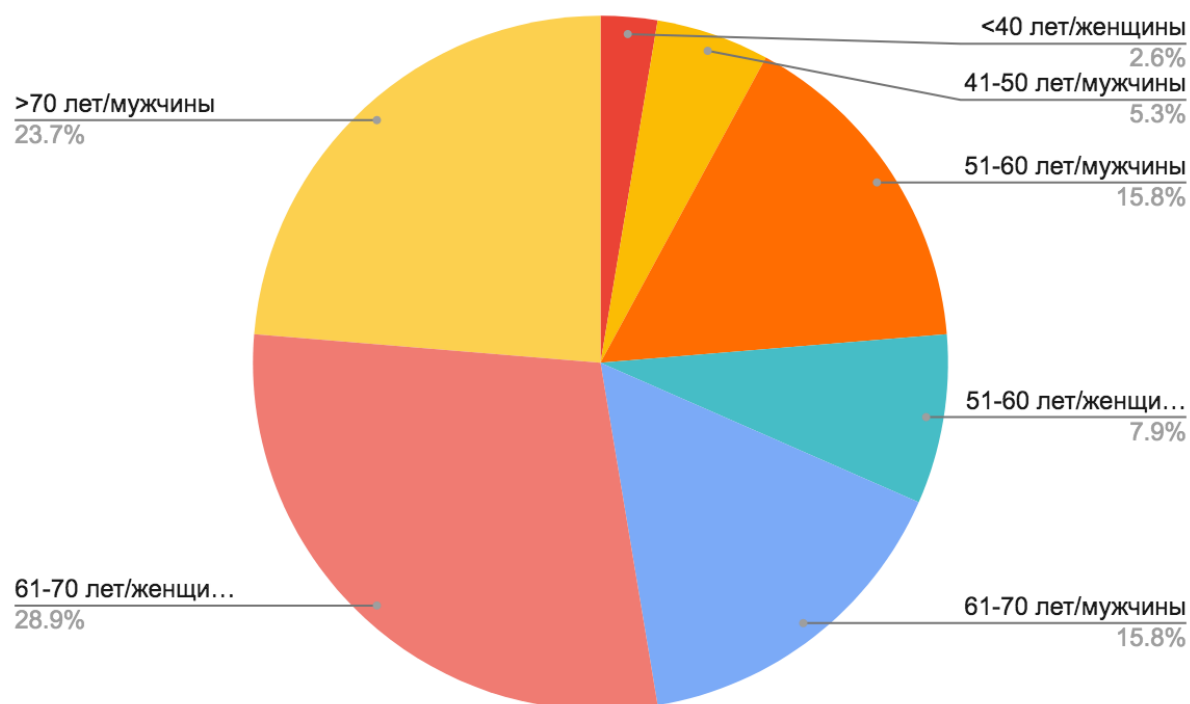


Рисунок 2.1.2 - Распределение больных по полу и возрасту контрольной группы

Группу составили 23 мужчины (37%) и 39 женщин (63%).

Чтобы выявить влияние гипергликемии на отдаленные результаты обследуемые из основной группы были определены в 2 группы:

- 1 - пациенты с гипергликемией ( $>5,1$  ммоль/л), 42 человека;
- 2 - больные с нормальным уровнем глюкозы ( $<5,1$  ммоль-л), 30 человек (см. рис.2.1.3).

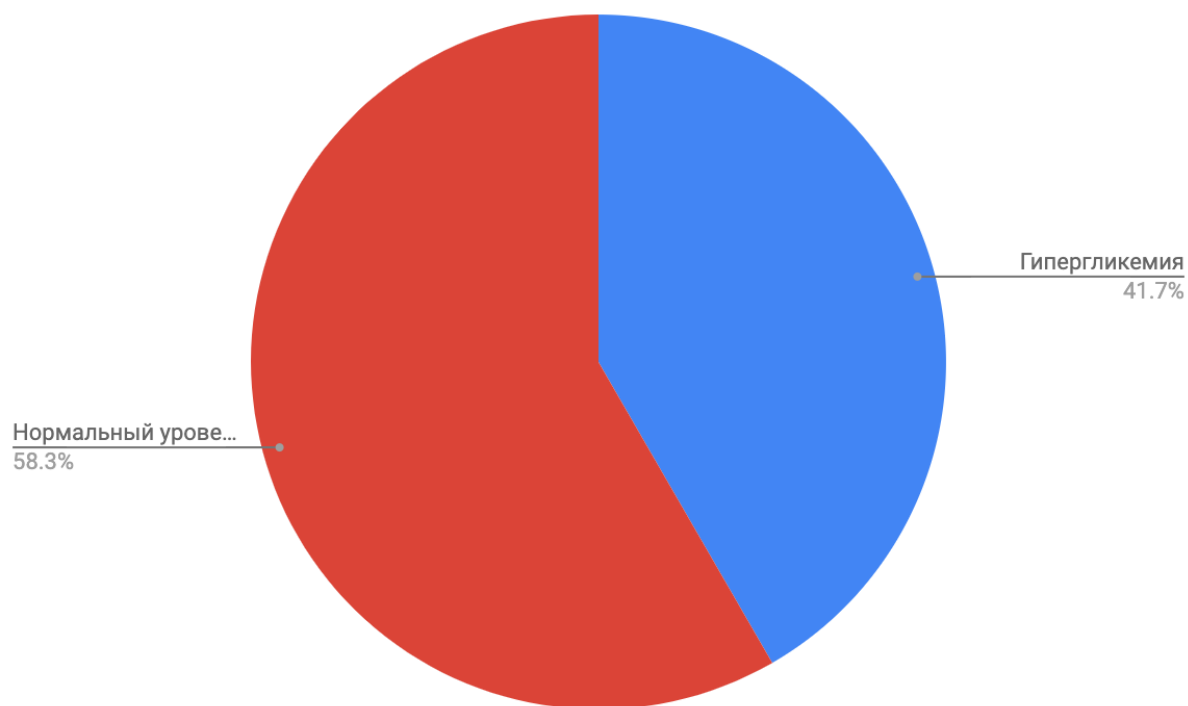


Рисунок 2.1.3 - Распределение пациентов по уровню глюкозы плазмы крови

Для определения эффекта гиперхолестеринемии из основной сформировали 2 группы:

- 1 - исследуемые с гиперхолестеринемией ( $>5,1$  ммоль/л), 47 человек;
- 2 - пациенты с нормальным уровнем холестерина ( $<5,1$  ммоль/л), 30 человек (см. рис.2.1.4).

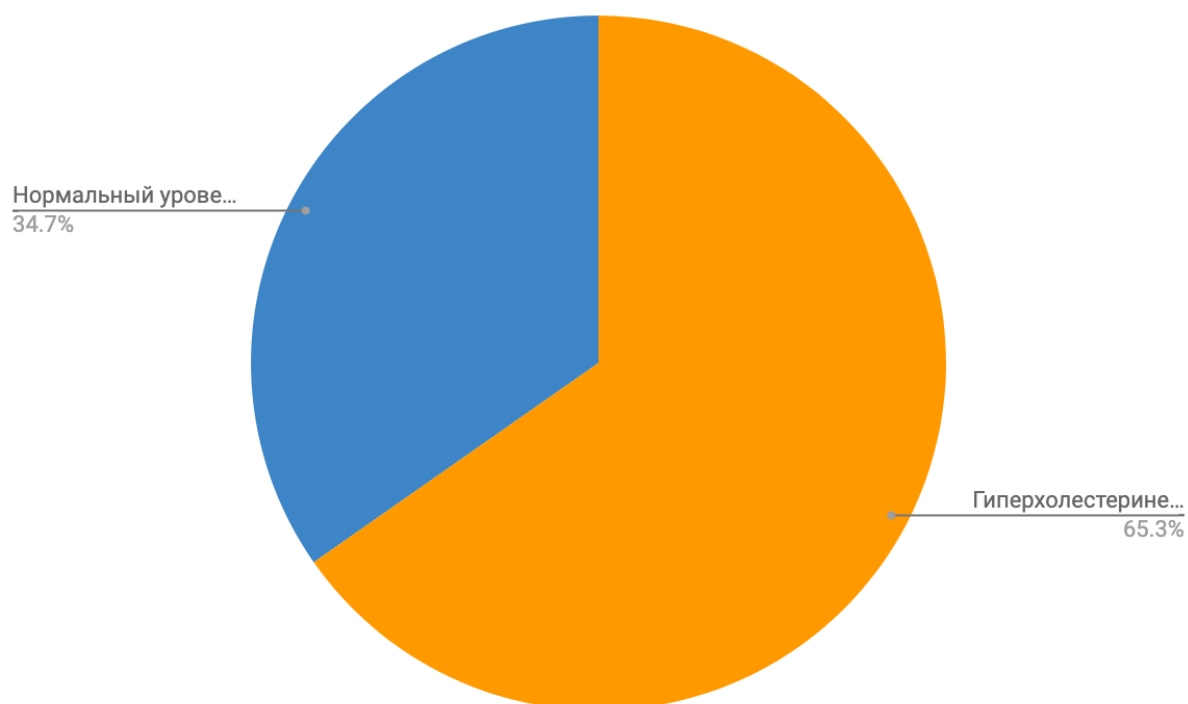


Рисунок 2.1.4 - Распределение пациентов по уровню холестерина плазмы крови

Чтобы проследить взаимосвязь веса (опорный критерий ИМТ) пациента на отдаленные исходы из основной выделены 3 группы:

- 1 - больные с нормальным весом,  $<25,0 \text{ кг/м}^2$ , 24 человека;
- 2 - пациенты с избыточным весом,  $25,0 \text{ кг/м}^2 < \text{ИМТ} < 30,0 \text{ кг/м}^2$ , 31 человек;
- 3 - исследуемые с ожирением 1 степени,  $30,0 \text{ кг/м}^2 < \text{ИМТ} < 35,0 \text{ кг/м}^2$ , 12 человек (см. рис.2.1.5).



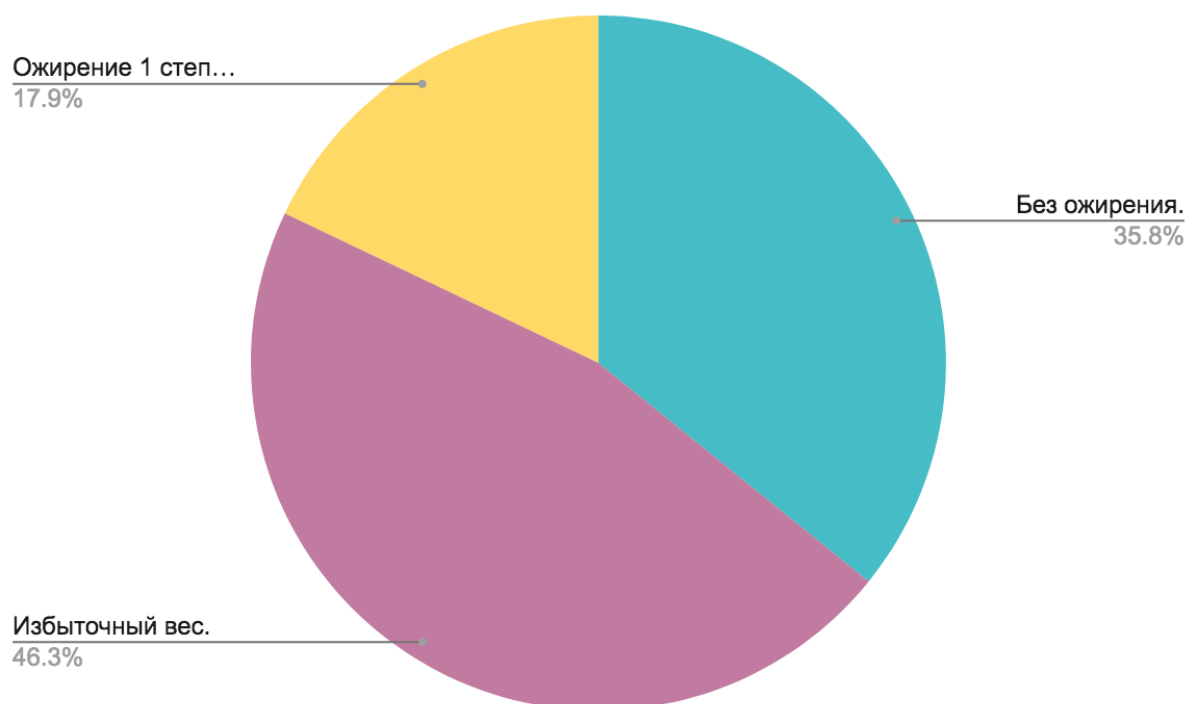


Рисунок.2.15 - Распределение пациентов, согласно ИМТ

Также для анализа эффективности тромболизиса при кардиоэмболическом и атеротромботическом подтипах ишемического инсульта из основной были образованы еще 2 группы:

- 1 - больные с кардиоэмболическим подтипом, 22 человека;
- 2 - пациенты с атеротромботическим подтипом, 18 человек (см.рис. 2.1.6).

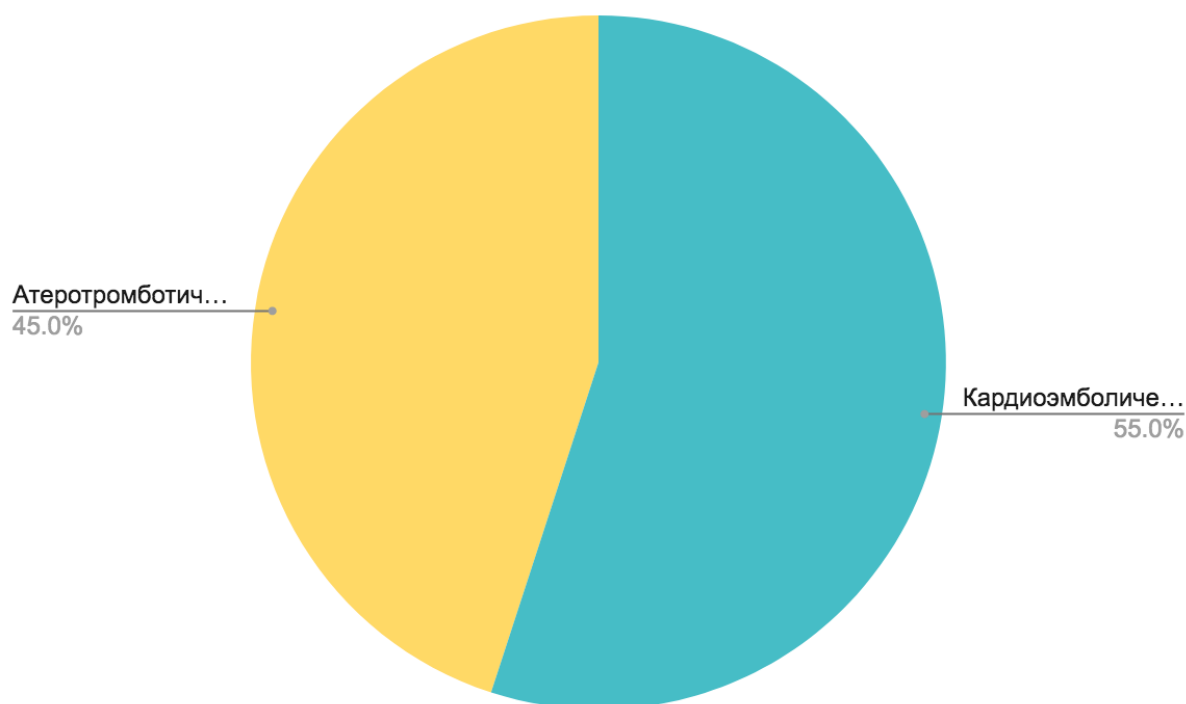


Рисунок 2.1.6 - Распределение больных по этиологии ишемического инсульта

Для выявления эффективности тромболитической терапии в различных временных интервалах все обследуемые были поделены на 3 группы, в зависимости от момента оказания помощи после возникновения первых симптомов:

- 1 - пациенты, которым оказали помощь до 1,5 часов с момента возникновения симптомов, 24 человека;
- 2 - исследуемые, которым провели ТЛТ в интервале 1,5-3 часа от появления первых симптомов, 27 человек;
- 3 - больные, которым провели тромболизис в промежутке 3-4,5 часа от момента появления симптомов, 21 человек (см.рис.2.1.7).

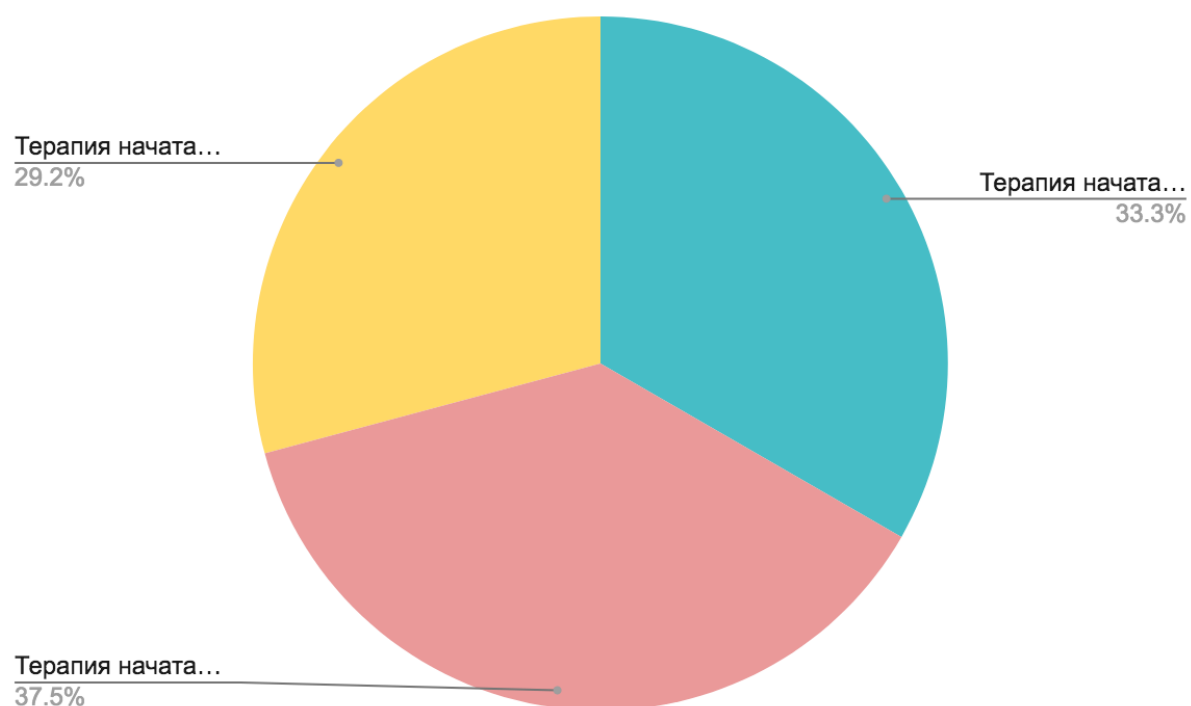


Рисунок 2.1.7 - Распределение больных по времени проведения тромболизиса от момента появления симптомов

## **2.2. Основные методы оценки состояния больных при поступлении и выписке.**

Для оценки эффективности проведенной терапии необходимо выявить наличие или отсутствие разницы между неврологическим статусом пациента при поступлении и выписке в разных группах. Для этого на данный момент используется система функциональных шкал. Наиболее часто встречаемые и применяемые шкалы это: NIHSS, Rivermid, Rankin, Barthel.

Шкала инсульта Национального института здравоохранения (NIHSS) состоит из 11 элементов, каждый из которых оценивает определенную способность от 0 до 4. Для каждого элемента оценка 0 обычно указывает на нормальную функцию в этой конкретной способности, в то время как более высокая оценка указывает на некоторый уровень нарушения. Отдельные баллы по каждому пункту суммируются для расчета общего балла NIHSS пациента. Максимально возможный балл - 42, минимальный балл - 0.

Затем производится оценка, в зависимости от количества набранных баллов:

- 0 — состояние удовлетворительное;
- 3–8 — неврологические нарушения легкой степени;
- 9–12 — неврологические нарушения средней степени;
- 13–15 — тяжелые неврологические нарушения;
- 16–34 — неврологические нарушения крайней степени тяжести;
- >34 — кома.

## Шкала NIHSS

Функции	Оценка
Сознание	
В сознании активно реагирует	0
Сомноленция, но можно разбудить при минимальном раздражении, выполняет команды, отвечает на вопросы	1
Сопор — требуется повторная стимуляция для поддержания активности, или заторможен — требуется сильная и болезненная стимуляция для произведения нестереотипных движений	2
Кома, реагирует только рефлекторными действиями или не реагирует на раздражители.	3
Уровень сознания (ответы на вопросы: какой месяц сейчас и какой возраст*)	
Правильный ответ на оба вопроса	0
Правильный ответ на один вопрос	1

Не даны правильные ответы	2
Уровень сознания (выполнение команд: сжать и разжать руку)	
Правильно выполнены обе команды	0
Правильно выполнена одна команда	1
Ни одна команда не выполнена правильно	2
Движение глазных яблок (только горизонтальные движения глаз)	
Норма	0
Частичный паралич взора	1
Тоническое отведение глаз или полный паралич взора, не преодолеваемый вызыванием окулоцефалических рефлексов	2
Исследование полей зрения	
Норма	0
Частичная гемианопсия	1
Полная гемианопсия	2
Парез лицевой мускулатуры	
Норма	0
Минимальный паралич (асимметрия)	1

Частичный паралич — полный или почти полный паралич нижней группы мышц	2
Полный паралич (отсутствие движений в верхней и нижней группах мышц)	3
Движение в верхних конечностях**	
Конечности удерживаются в течение 10 с	0
Конечности удерживаются менее 10 с	1
Конечности не поднимаются или не сохраняют заданного положения, но про изводят некоторое сопротивление силе тяжести	2
Конечности падают без сопротивления силе тяжести	3
Нет активных движений	4
Невозможно проверить (конечность ампутирована, искусственный сустав)	5
Движение в нижних конечностях***	
Конечности удерживаются в течение 5 с	0

Конечности удерживаются менее 5 с	1
Конечности не поднимаются или не сохраняют поднятое положение, но производят некоторое сопротивление силе тяжести	2
Конечности падают без сопротивления силе тяжести	3
Нет активных движений	4
Невозможно проверить (конечность ампутирована, искусственный сустав)	5
Атаксия конечностей (Пальценосовая и пяточно-коленная пробы)	
Отсутствует	0
В одной конечности	1
В двух конечностях	2
Чувствительность (только по гемитипу)	
Норма	0
Легкие или средние нарушения	1
Значительное или полное нарушение чувствительности	2
Афазия	



Нет афазии	0
Легкая афазия	1
Выраженная афазия	2
Полная афазия	3
Дизартрия	
Нормальная артикуляция	0
Легкая или средняя дизартрия	1
Выраженная дизартрия	2
Интубирован или другой физический барьер	3
Агнозия	
Нет агнозии	0
Игнорирование к двухсторонней последовательной стимуляции одной сенсорной модальности	1
Выраженная гемиагнозия или гемиагнозия более чем в одной модальности	2

\*Если афазия или сопор — оценка 2. Если эндотрахеальная трубка, сильная дизартрия, языковой барьер — 1.

\*\*Руки поднимаются под углом 45° в положении лежа, под углом 90° в

положении сидя. Если больной не понимает задание, врач должен поместить руки в требуемое положение сам.

\*\*\*В положении лежа поднять паретичную конечность на 5 секунд под углом 30°.

Шкала или индекс мобильности Rivermid оценивает функциональную подвижность, равновесие и способность передвижения после инсульта. Значение индекса может быть от 0 (невозможность самостоятельного выполнения произвольных движений) до 15 (возможность пробежать 10 метров). Шкала содержит 15 вопросов, за каждый положительный ответ начисляется 1 балл, за отрицательный - 0.

Таблица 2.2.2

#### Индекс мобильности Rivermid

Навык	Вопрос
Повороты в кровати	Можете ли вы повернуться со спины на бок без посторонней помощи?
Переход из положения лежа в положение сидя	Можете ли вы из положения лежа самостоятельно сесть на край постели?
Удержание равновесия в положении сидя	Можете ли вы сидеть на краю постели без поддержки в течение 10 секунд?
Переход из положения сидя в положение стоя	Можете ли вы встать (с любого стула) менее чем за 15 секунд и

	удерживаться в положении стоя около стула 15 секунд (с помощью рук или, если требуется, с помощью вспомогательных средств)?
Стояние без поддержки	Можете ли вы стоять без опоры 10 секунд?
Перемещение	Можете ли вы переместиться с постели на стул и обратно без какой-либо помощи?
Ходьба по комнате, в том числе с помощью вспомогательных средств, если это необходимо	Можете ли вы пройти 10 метров, используя, при необходимости, вспомогательные средства, но без помощи постороннего лица?
Подъем по лестнице	Можете ли вы подняться по лестнице на один пролет без посторонней помощи?
Ходьба за пределами квартиры (по ровной поверхности)	Можете ли вы ходить за пределами квартиры (по тротуару) без посторонней помощи?
Ходьба по комнате без применения вспомогательных средств	Можете ли вы пройти 10 метров в пределах квартиры без подручных средств и помощи постороннего лица?
Поднятие предметов с пола	Если вы уронили что-то на пол,

	можете ли вы пройти 5 метров, поднять предмет, который вы уронили, и вернуться обратно?
Ходьба за пределами квартиры (по неровной поверхности)	Можете ли вы ходить за пределами квартиры без посторонней помощи по неровной поверхности (трава, гравий, снег)?
Прием ванны	Можете ли вы войти в ванну и выйти из нее без присмотра, вымыться самостоятельно?
Подъем и спуск на 4 ступени	Можете ли вы подняться на 4 ступени и спуститься обратно, не опираясь на перила, но, при необходимости, используя вспомогательные средства?
Бег	Можете ли вы пробежать 10 метров, не прихрамывая, за 4 секунды (допускается быстрая ходьба)

Модифицированная шкала Rankin - это шкала для измерения степени инвалидности или зависимости в повседневной деятельности людей, перенесших инсульт или другие причины неврологической инвалидности. Это стало наиболее широко используемой мерой исхода для клинических исследований инсульта. Шкала оценивается от 0 до 6, от идеального здоровья без симптомов до смерти:

0 - нет симптомов.

1 - Нет значительной инвалидности. Способен выполнять все обычные действия, несмотря на некоторые симптомы.

2 - легкая инвалидность. Умеет заботиться о себе без посторонней помощи, но не может выполнять все предыдущие действия.

3 - Умеренная инвалидность. Требуется некоторая помощь, но может ходить без посторонней помощи.

4 - Умеренно тяжелая инвалидность. Невозможно удовлетворить собственные телесные потребности без посторонней помощи и не может ходить без посторонней помощи.

5 - тяжелая инвалидность. Требуется постоянного ухода и внимания, прикованный к постели, недержание мочи.

6 - Смерть.

И последняя шкала, которая была использована Barthel. Шкала Barthel - это порядковая шкала, используемая для измерения производительности в повседневной жизни. Каждый элемент производительности оценивается по этой шкале определенным количеством баллов, присвоенных каждому уровню или ранжированию. В ней используется десять переменных, описывающих производительность и мобильность. Более высокое число связано с большей вероятностью возможности жить дома и независимостью после выписки из больницы.

Суммарный балл - 100. Показатели от 0 до 20 баллов соответствует полной зависимости, от 21 до 60 баллов - выраженной зависимости, от 61 до 90 баллов - умеренной, от 91 до 99 баллов - легкой зависимости в повседневной жизни.

Таблица 2.2.3

## Шкала Barthel

<u>Стул</u> 0 = нарушение 5 = периодическое нарушение 10 = норма	<u>Переход в положение сидя</u> 0 = не удерживает равновесие сидя 5 = может сесть со значительной помощью 10 = небольшая помощь 15 = самостоятельно
<u>Мочеиспускание</u> 0 = нарушение 5 = периодическое нарушение 10 = норма (в теч. 7 дней)	<u>Передвижение</u> 0 = отсутствие возможности перемещаться 5 = самостоятельно в кресле 10 = ходит с помощью 1 человека 15 = самостоятельно
<u>Уход за собой</u> 0 = нуждается в помощи 5 = самостоятельно	<u>Одевание</u> 0 = полностью зависим 5 = нуждается в помощи 10 = самостоятельно
<u>Пользование туалетом</u> 0 = полностью зависим 5 = нуждается в помощи 10 = самостоятельно	<u>Ходьба по ступеням</u> 0 = не может 5 = нуждается в помощи 10 = самостоятельно вверх и вниз

<u>Прием пищи</u> 0 = не может есть 5 = нуждается в помощи 10 = самостоятельно	<u>Прием ванны</u> 0 = с помощью 5 = самостоятельно

Чтобы оценить эффективность и сравнить группы между собой были найдены средние значения разницы по каждой из шкал.

### **2.3. Основные методы оценки состояния больных после выписки.**

Состояние пациентов оценивалось через 3 недели и 3 месяца по опроснику, составленному для оценки шкал Rivermid, Rankin, Barthel. NIHSS не оценивалась, т.к. отсутствовала возможность лично осмотреть пациента.

Опросник дал возможность проставить баллы по всем шкалам и представлен блок-схемой.





### Рисунок.2.3.1 - Опросник пациентов для оценки долгосрочных результатов проведения ТЛТ

По результатам ответов начислялись баллы в шкалах. Оценка возможности ухода за собой пациентом была проведена по способности передвигаться и удерживать равновесие без посторонней помощи. При необходимости были заданы соответствующие вопросы:

- Может ли пациент сам одеться?
- Может ли самостоятельно принимать пищу?
- Может ли сам принять ванну/помыться?

#### **2.4.Статистический анализ.**

Потому как выборка пациентов не соответствовала критериям нормального распределения дисперсионный анализ выполнялся методом Манна-Уитни для анализа эффективности ТЛТ в ранних и отдаленных результатах, а также влияния гиперхолестеринемии и гипергликемии на исходы проведения тромболизиса. Для оценки эффекта избыточного веса и времени оказания помощи на результаты лечения был использован критерий Н-Крускала-Уоллиса. Для пеечисленных методов обработки была использована программа SPSS Statistics v23. Критический уровень значимости определен исходя из значения  $p < 0,05$ .

Также потому как выборка соответствовала ненормальному распределению для описания результатов использовались медиана и квартили.

## Глава 3. Результаты и обсуждение

### 3.1. Динамика острого течения ОНМК по ишемическому типу.

По результатам исследования выявлен интервал между неврологическим статусом при поступлении и через 3 недели. Были выделены две группы:

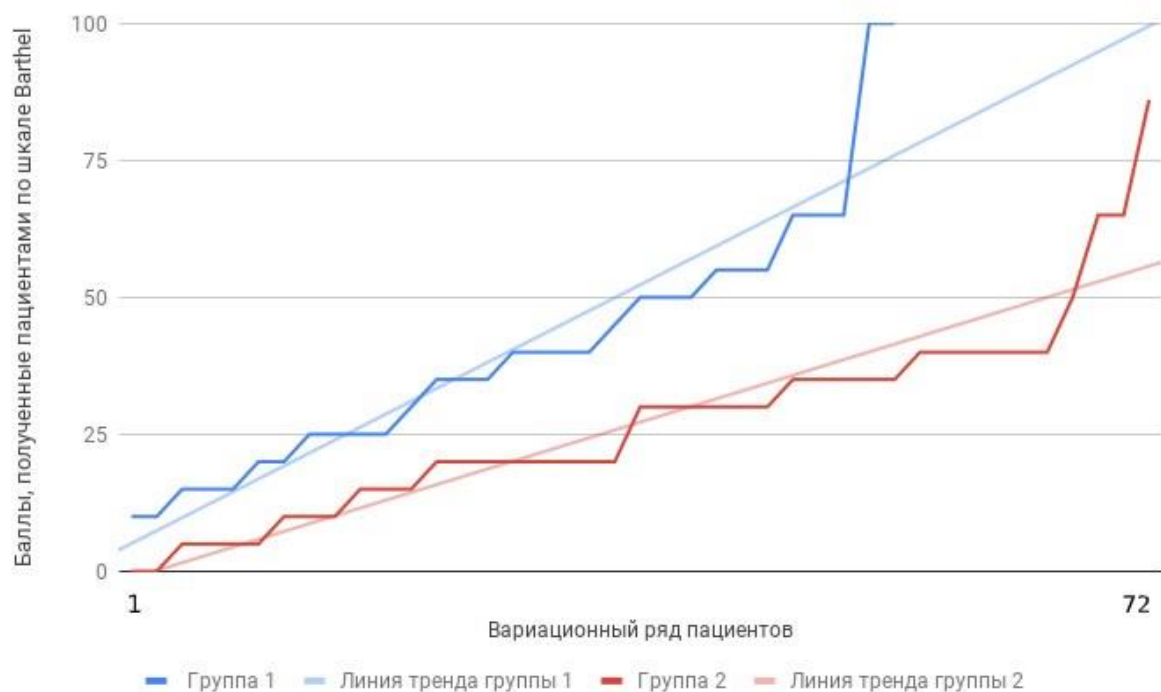
- 1 (основной) - пациенты получали тромболитическую терапию;
- 2 (контрольной) - больные, которых лечили стандартным способом.

Для сопоставления были найдены средние значения интервалов для каждой из групп. Также был рассчитан процент улучшения состояния относительно момента поступления, согласно полученным баллам. Ниже представлены таблица с общими исходами и рисунки для каждой неврологической шкалы отдельно (см. табл. 3.1).

Таблица 3.1.1

Результаты пациентов, исходя из значения шкал при поступлении и через 3 недели

Группы	1	2
<b>Шкалы</b>		
<b>Barthel</b>	40(20;50) $p<0,01$	35(15;40) $p<0,01$
<b>NIHSS</b>	5(3;7) $p<0,01$	3(2;4) $p<0,01$
<b>Ривермид</b>	8(5;10) $p<0,05$	3(2;5) $p<0,05$
<b>Рэнкин</b>	2(1,5;3) $p<0,05$	1(1;2) $p<0,05$



Риунокс. 3.1.1 - Результаты исследуемых пациентов по шкале Barthel

Для лучшей визуализации пациенты в каждой группе были распределены в вариационный ряд по полученным результатам. В графике выше представлен по оси абсцисс номер каждого пациента, по оси ординат значения интервалов Barthel за 3 недели. Синим цветом отмечена полученная линия для группы 1 (светло синим цветом линия статистического тренда);

Красным - группа 2. Таким образом, на всем протяжении вариационного ряда, значения, полученные первой группой выше чем у второй. Обследуемые, которым не проводилась тромболизисная терапия через 3 недели лечения, не

достигают высшего значения, которое можно получить по функциональной шкале Barthel (что соответствует полному восстановлению), в отличие от группы 1.

Также при математическом подсчете у основной группы баллы увеличились на 35,5%, у контрольной на 24,9% (см. рис 3.1.2).

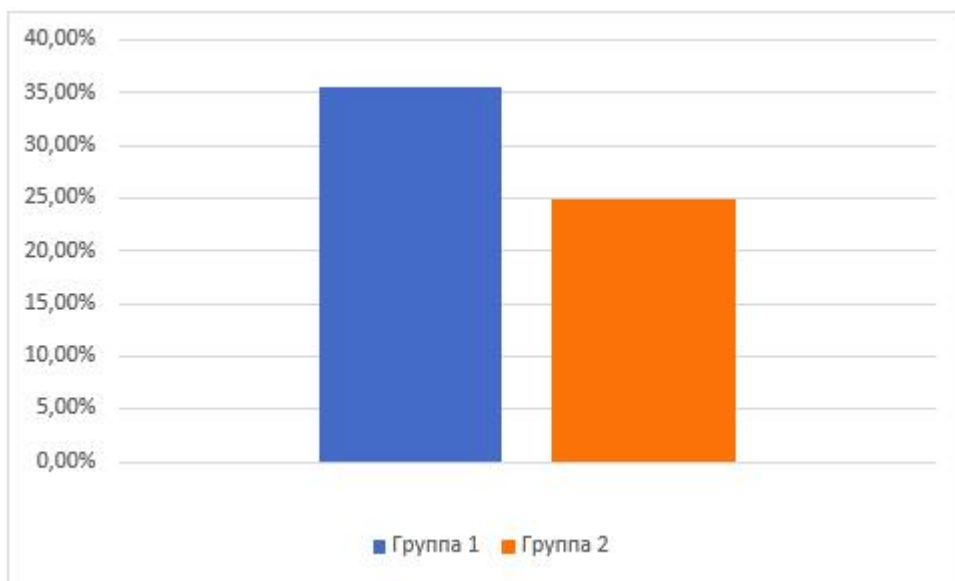


Рисунок.3.1.2 - Процент улучшения результатов по шкале Barthel у пациентов при использовании ТЛТ и стандартной терапии через 3 недели

В таблице 3.1.1 приведены разницы средних величин, по-которым для шкалы Barthel значения группы 1 - (40(20;50)) выше чем у группы 2 - (35(15;40)).



Рисунок.3.1.3 - Результаты обследуемых пациентов по шкале NIHSS

В первой и второй группах по полученным результатам интервалов были сформированы вариационные ряды, согласно которым номер 1-пациент с наименьшим значением. Очередность пациентов представлена по оси абсцисс, их баллы на оси ординат. Синим цветом отмечены пациенты первой группы; красным - второй. Результаты исследования шкалы NIHSS при поступлении и через 3 недели достоверно подтвердили отличия между двумя группами, по которым группа 1 показала улучшения на 16,2%, а вторая на 7% (см.рис.3.1.4). В таблице 3.1.1 приведены разницы медиан, по-которым для шкалы NIHSS значения основной группы (5(3;7)) выше чем у контрольной (3(2;4)).

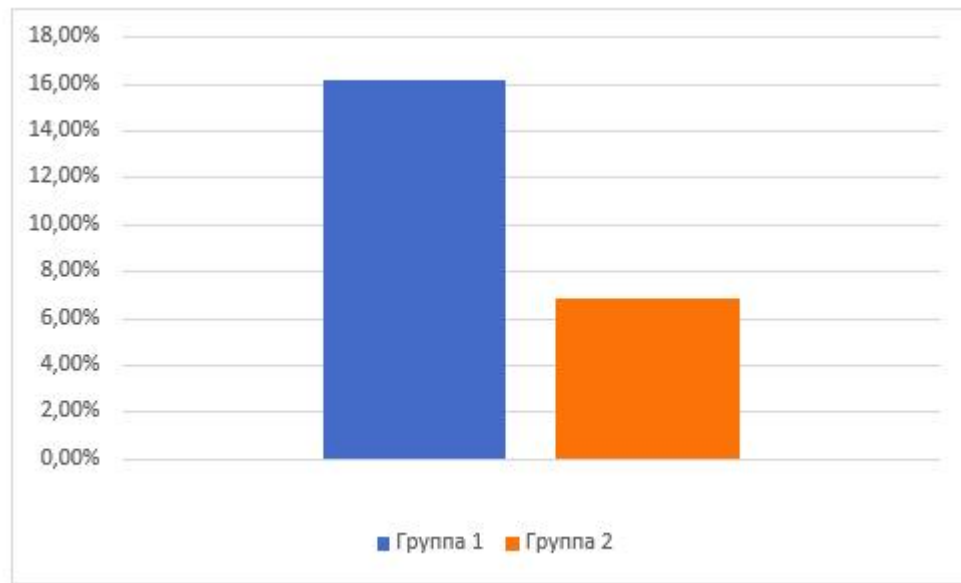


Рисунок.3.1.4 - Процент улучшения результатов по шкале NIHSS у пациентов при использовании ТЛТ и стандартной терапии через 3 недели



Рис.3.1.5 - Результаты исследуемых пациентов по шкале Rivermid

В каждой группе по результатам разниц были построены вариационные ряды, согласно которым номер 1-пациент с наименьшим значением. Номера пациентов представлены на оси X, полученные интервалы в баллах по оси Y. Синим цветом отмечены пациенты первой группы; красным - второй. На всем протяжении показатели основной группы выше чем контрольной. Это также подтверждает увеличение первой группой баллов неврологического статуса на 38,5%, второй - на 14,3% (см. рис. 3.1.6).

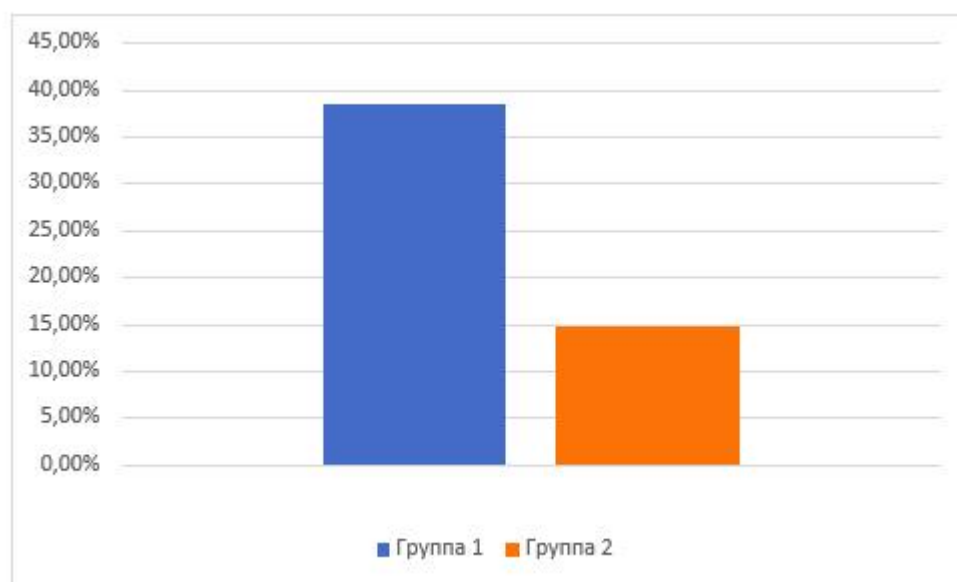


Рисунок.3.1.6 - Процент улучшения результатов по шкале Rivermid у пациентов при использовании ТЛТ и стандартной терапии через 3 недели

Некоторые из больных группы 1 смогли достичь наивысших баллов (что соответствует полному восстановлению). В группе 2 таких пациентов нет.

В таблице 3.1.1 приведены разницы медиан, по-которым в шкале Rivermid значения пациентов основной группы- (8(5;10)) выше чем у контрольной - (3(2;5)).



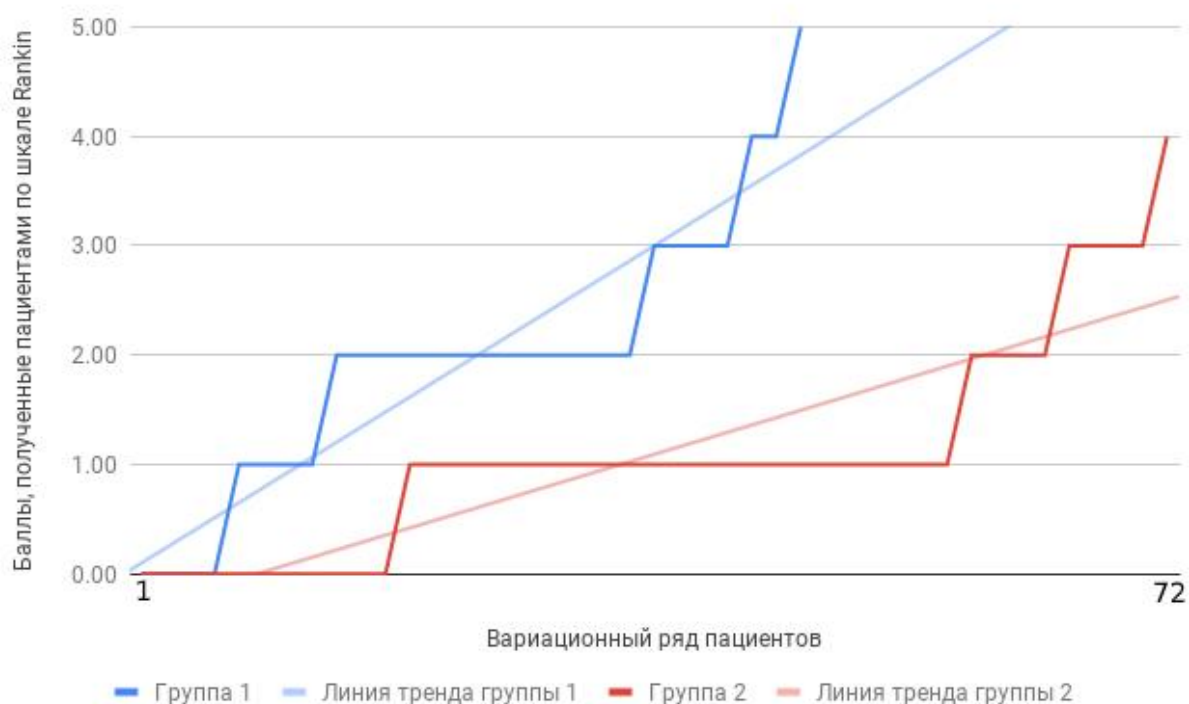


Рисунок 3.1.7 - Результаты исследуемых пациентов по шкале Rankin

В основной и контрольной группах по результатам разниц были построены вариационные ряды, согласно которым номер 1 - пациент с наименьшим значением и размещены по оси абсцисс, а их результаты в баллах по оси ординат. Синим цветом отмечены пациенты группы 1; красным - группы 2.

На всем протяжении результаты основной группы выше чем у контрольной, что соответствует факту, что по данным исследования их баллы увеличились на 39,2%, а у второй группы на 16,4% (см. рис.3.1.8).

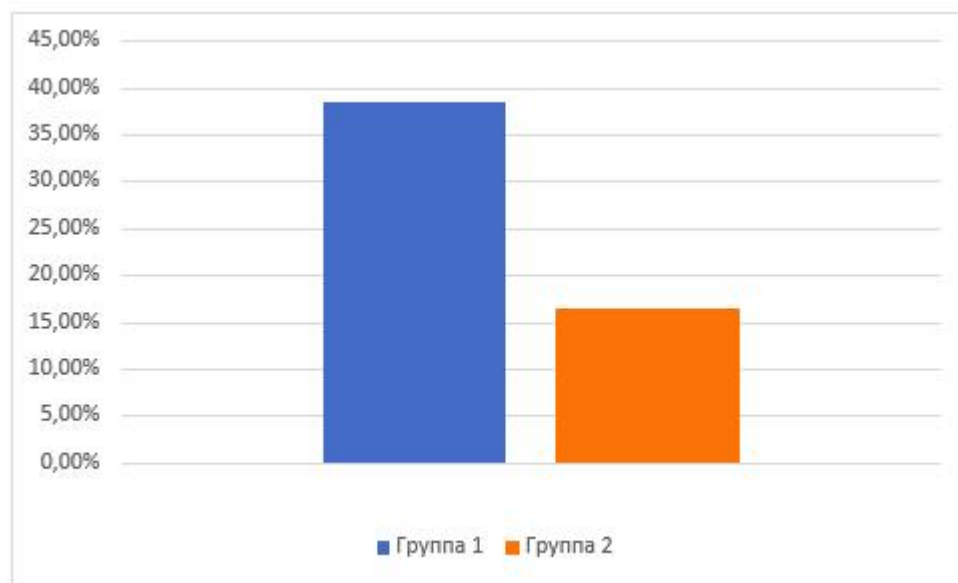


Рисунок.3.1.6 - Процент улучшения результатов по шкале Rankin у пациентов при использовании ТЛТ и стандартной терапии через 3 недели

В таблице 3.1.1 приведены интервалы медиан, по-которым для шкалы Рэнкин значения группы 1 - (2(1,5;3)) выше чем группы 2 - (1(1;2)).

Согласно всем функциональным шкалам состояния пациентов, получавших тромболитическую терапию в составе консервативной в период 3 недель лечения лучше чем у второй группы больных. Полученные значения соответствуют течению патогенеза процесса и ожидаемым результатам. Полученные данные согласуются с результатами международного исследования IST-3, 2016г. [28].

### 3.2. Сравнение отдаленных результатов лечения пациентов при проведении тромболитической и стандартной терапии.

По результатам исследования получили интервал между поступлением и состоянием через 3 месяца после выписки. Были сформированы две группы пациентов:

- 1 - получали тромболитическую терапию;
- 2 - применяли стандартную терапию.

Для сопоставления были найдены средние значения интервалов и процент улучшения результатов, согласно баллам полученным по каждой из функциональных шкал, у обеих групп. Ниже представлены таблица с общими исходами и график для каждой шкалы отдельно (см. табл. 3.2.1).

По NIHSS оценка состояния не производилось, т.к. представляется невозможным при беседе по телефону.

Таблица 3.2.1

Результаты пациентов, исходя из значения шкал при поступлении и через 3 месяца

Группы	Группа 1	Группа 2
<b>Шкалы</b>		
<b>Barthel</b>	40(25;55) $p<0,01$	35(15;45) $p<0,01$
<b>Ривермид</b>	8,5(6;10) $p<0,05$	4 (2,5;5) $p<0,05$
<b>Рэнкин</b>	2(1,5;3) $p<0,05$	1(1;2) $p<0,05$

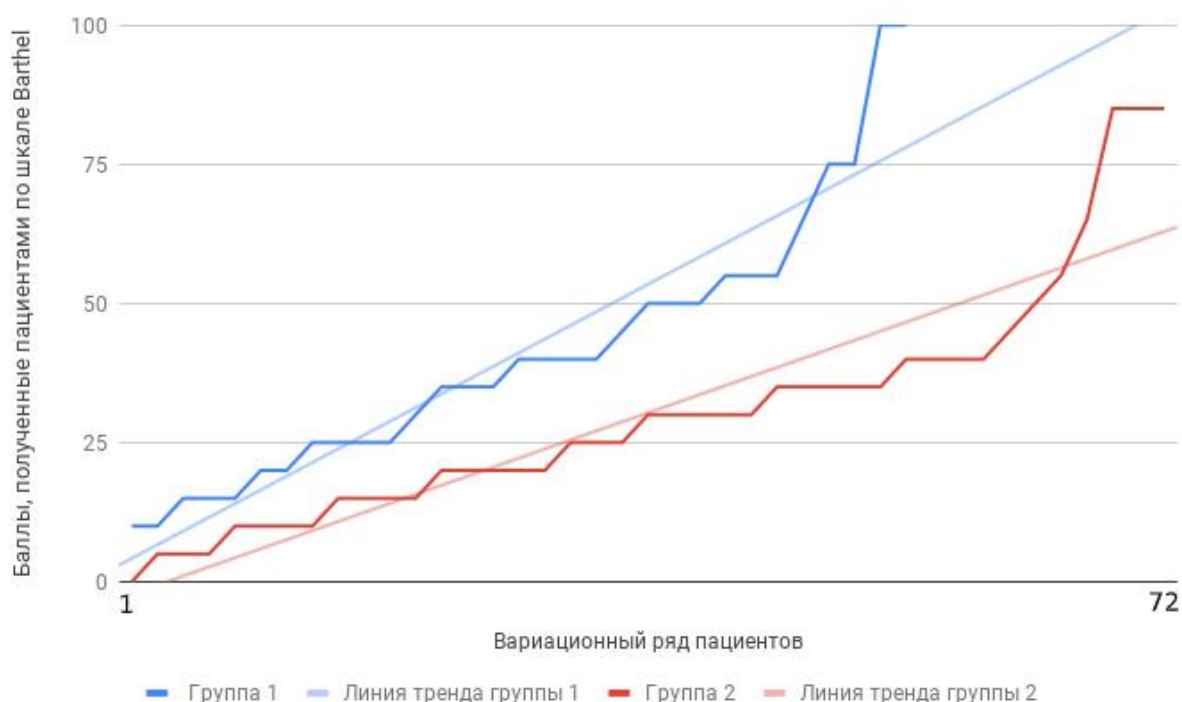


Рисунок 3.2.1 - Отдаленные результаты исследуемых пациентов по шкале Barthel

Для лучшей визуализации пациенты в каждой группе были распределены в вариационный ряд по полученным результатам. В графике представлен по оси абсцисс номер каждого пациента по возрастающей, по оси ординат значения интервалов Barthel за 3 месяца.

Синим цветом отмечена полученная линия для группы 1 (светло синим - линия статистического тренда). Красный цвет для группы 2.

Несмотря на то, что пациенты в обеих группах показывали улучшение результатов, прогресс исследуемых из основной группы 41,2% достоверно выше чем у контрольной - 30% (см.рис.3.2.2).

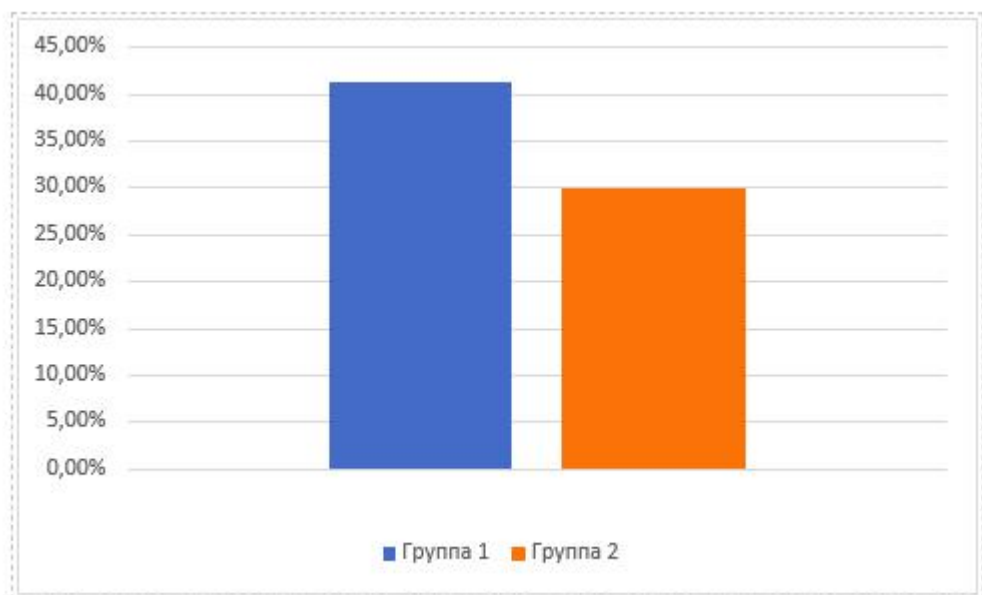


Рисунок.3.2.2 - Процент улучшения результатов по шкале Barthel у пациентов при использовании ТЛТ и стандартной терапии через 3 месяца

В таблице 3.2.1 приведены интервалы медиан, по-которым для шкалы Barthel значения основной группы (40(25;55)) больше чем у контрольной (35(15;45)).



Рисунок 3.2.3 - Отдаленные результаты исследуемых пациентов по шкале Rivermid

В каждой группе по результатам интервалов были построены вариационные ряды, согласно которым номер 1 - пациент с наименьшим значением. Номера пациентов представлены по оси абсцисс, полученные интервалы для соответствующего больного в баллах по оси ординат. Синим отмечены пациенты группы 1; красным группы 2. На всем протяжении результаты основной группы выше чем у контрольной, что соответствует факту, что состояние у этих обследуемых за 3 месяца улучшилось в большем объеме, это достоверно подтверждено повышением баллов на 46,2% у группы 1 и на 28,9% у группы 2 (см.рис.3.2.4).

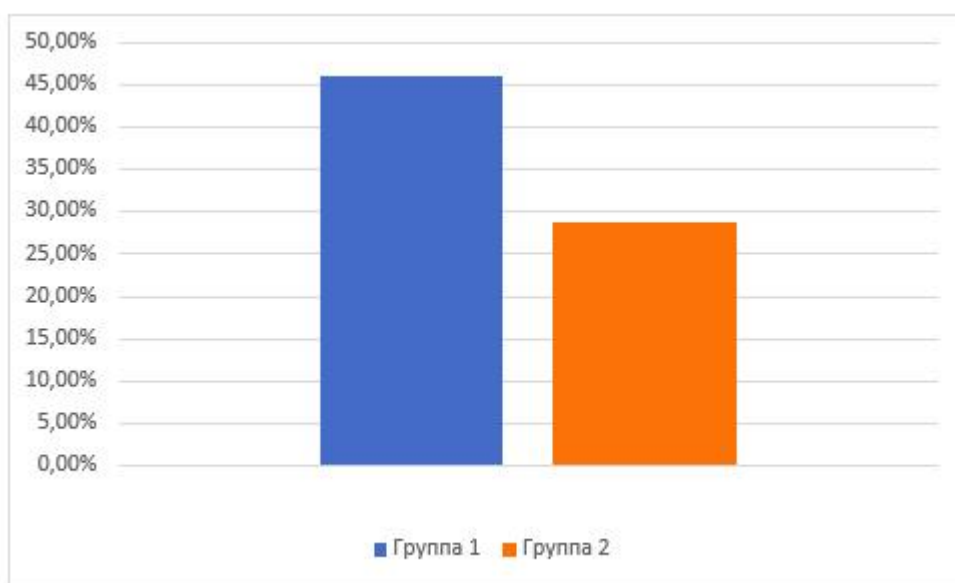


Рисунок.3.2.4 - Процент улучшения результатов по шкале Rivermid у пациентов при использовании ТЛТ и стандартной терапии через 3 месяца

В таблице 3.2.1 приведены интервалы медиан, по-которым для шкалы Rivermid значения основной группы - (8,5(6;10)) больше чем у контрольной (4 (2,5;5)).



Рисунок 3.2.5 - Отдаленные результаты пациентов по шкале Rankin

В основной и контрольной группах по полученным результатам были сформированы вариационные ряды, в которых номер 1 - пациент с наименьшим значением. Очередность пациентов представлена по оси абсцисс, их баллы по оси ординат. Синим цветом отмечены больные группы 1; красным - группы 2. Результаты основной группы увеличились на 45,3%, у контрольной - на 29,7%, следовательно показатели группы 1 достоверно выше чем у второй (см.рис.3.2.6).



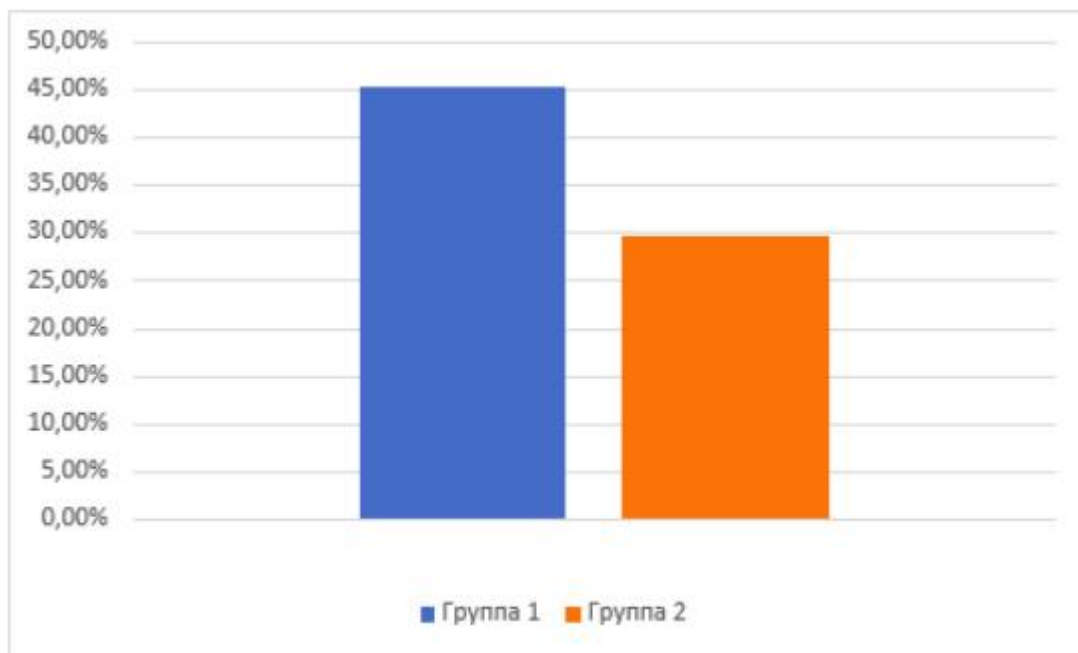


Рисунок.3.2.6 - Процент улучшения результатов по шкале Rankin у пациентов при использовании ТЛТ и стандартной терапии через 3 месяца

В таблице 3.2.1 приведены интервалы средних величин, по-которым для шкалы Rankin значения основной группы (2(1,5;3)) выше чем у контрольной (1(1;2)).

По результатам функциональных шкал состояния пациентов, получавших тромболитическую терапию в составе консервативной в период 3 месяцев лучше чем у второй группы больных.

Полученные данные также согласуются с результатами Nesselroth D. et al. (2018 г.), которые изучали появление судорожных осложнений ишемического инсульта при проведении тромболитической терапии и в ее отсутствии. Было получено, что ТЛТ является мерой улучшения неврологических показателей пациентов и снижает риск возникновения судорог. У исследуемых больных в нашем исследовании такого осложнения не отмечалось [29]. Wardlaw J.M. et al. отмечают, что у пациентов, которым был проведен

тромболизис увеличилась смертность в первые две недели после терапии и степень инвалидизации. Хотя эти результаты не совпадают с полученными в данном исследовании, тем не менее была отмечена тенденция к улучшению показателей пациентов. Также это может быть связано с использованием сочетания стрептокиназы и аспирина, которые использовал Wardlaw J.M., однако показали себе как небезопасные в ряде других исследований [30].

Исследования А.И. Крамова и соавт. (2017 г.) также показали эффективность ТЛТ, однако для подтверждения были применены не шкалы, а данные КТ пациентов до и после оказания помощи. У абсолютного большинства пациентов очаг ишемии угасал. Эти данные соответствуют улучшению неврологического статуса пациентов, которые были обследованы в нашей работе [31].

### **3.3. Эффективность тромболитической терапии у больных с кардиоэмболическим и атеротромботическим подтипами ОНМК.**

Сравнивая эффективность проведенной терапии у пациентов с кардиоэмболическим и атеротромботическим подтипами ОНМК по ишемическому типу также оценивались функциональные шкалы. Были сформированы 2 группы:

- 1 - атеротромботический подтип ОНМК по ишемическому типу;
- 2 - кардиоэмболический подтип ОНМК по ишемическому типу.

Анализ проводился в двух временных интервалах: 3 недели и 3 месяца (см. табл. 3.3.1 и 3.3.2). По каждой из шкал также производился расчет улучшения состояния пациентов в процентном соотношении.

Таблица 3.3.1

Сравнение результатов баллов функциональных шкал исследуемых пациентов кардиоэмболического и атеротромботического подтипа через 3 недели.

Подтип Шкалы	Группа 1	Группа 2
<b>Barthel</b>	30,0(22,5;45) $p<0,01$	25(15;40) $p<0,01$
<b>NIHSS</b>	9,0(5,5;13) $p<0,01$	7,0(4;9) $p<0,01$
<b>Ривермид</b>	8,0(5;10) $p<0,05$	7,0(4;9) $p<0,05$
<b>Рэнкин</b>	2,0(2;3) $p<0,05$	1,0(0;3) $p<0,05$



Рисунок 3.3.1 - Результаты пациентов с кардиоэмболическим и атеротромботическим подтипами за 3 недели по шкале NIHSS

В каждом подтипе были сформированы вариационные ряды, в зависимости от полученных баллов, так пациент с наименьшим количеством баллов в обеих группах обозначен номером - 1. Синим цветом обозначена группа 1, красным - группа 2. В результате, обследуемые с кардиоэмболическим подтипом показали значения ниже - 14,1% чем с атеротромботическим - 18,2% на всем протяжении, кроме нескольких локальных больных.

В таблице 3.3.1 приведены интервалы медиан, по-которым для шкалы NIHSS значения группы 1 - (2(1,5;3)) выше чем у группы 2 - (1(1;2)).

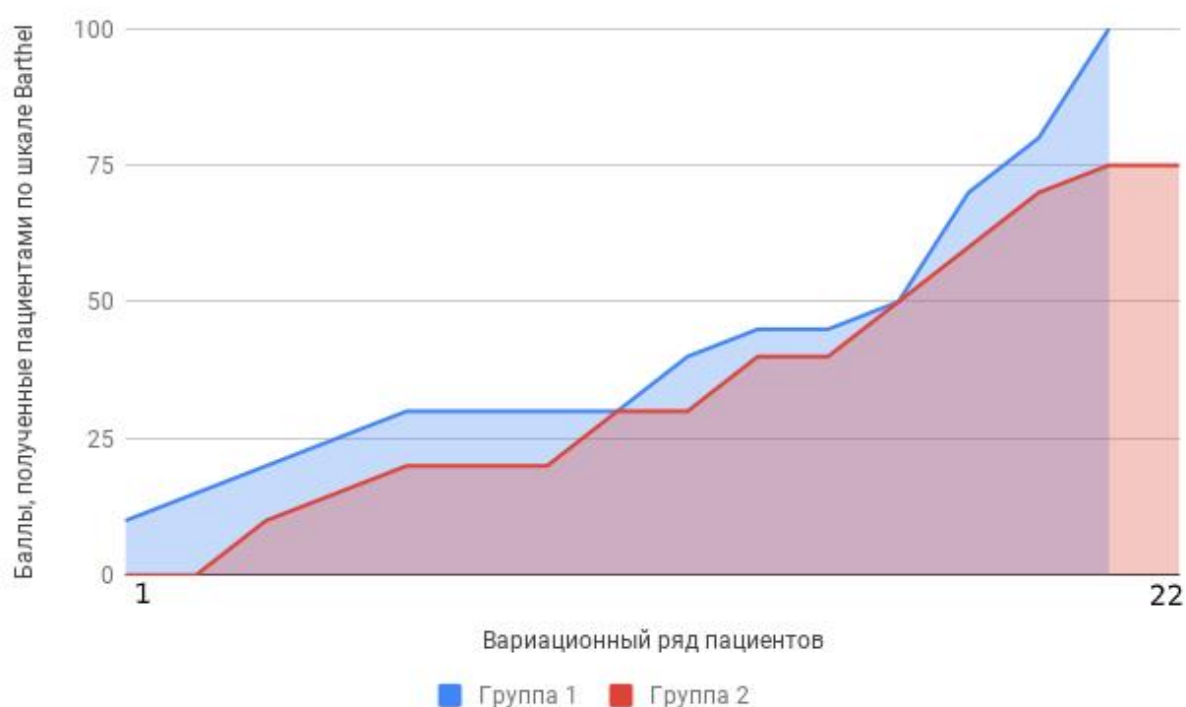


Рисунок 3.3.2 - Результаты пациентов с различными кардиоэмболическим и атеротромботическим подтипами через 3 недели по шкале Barthel

В каждой группе были сформированы вариационные ряды, в зависимости от полученных баллов, то есть пациенту с самым большим значением присваивается последний номер - 22. Синим цветом обозначена первая группа, красным - вторая. В результате, обследуемые с атеротромботическим подтипом показали значения выше - 45,1% на всем протяжении, пациенты с кардиоэмболическим подтипом - 37,5%.

В таблице 3.3.1 приведены интервалы медиан, по-которым для шкалы Barthel значения группы 1 - (30,0(22,5;45)) выше чем у группы 2 - (25(15;40)).

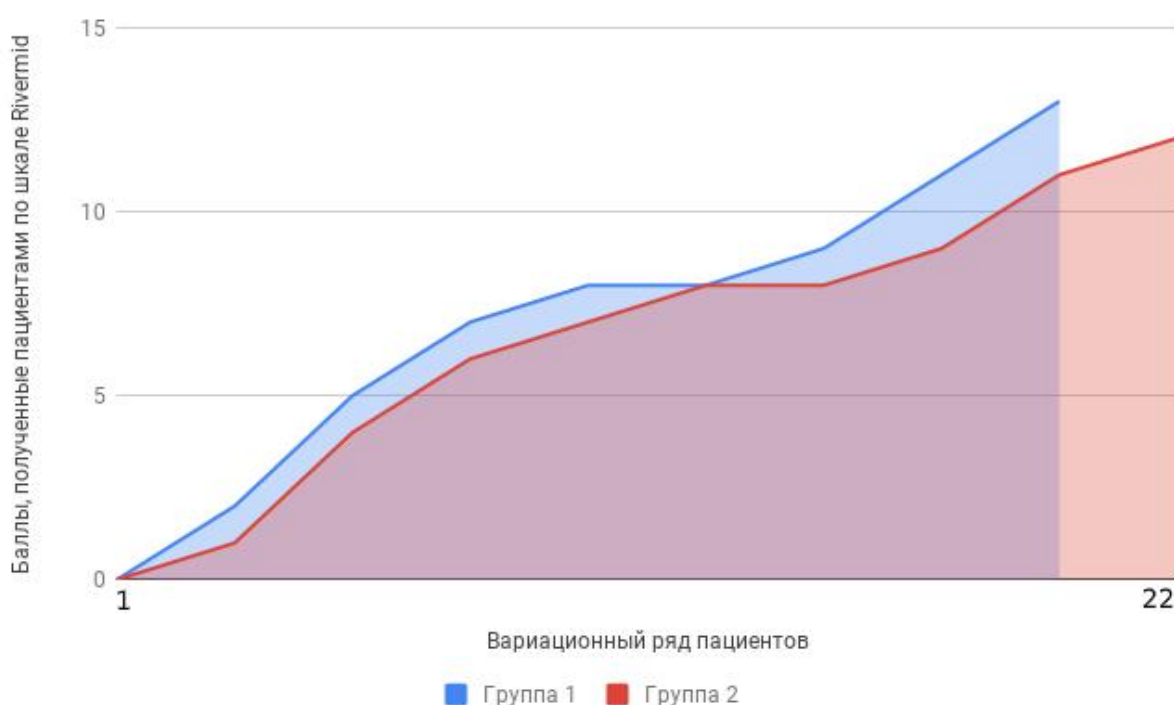


Рисунок 3.3.3 - Результаты пациентов с кардиоэмболическим и атеротромботическим подтипами через 3 недели по шкале Rivermid

В группах были сформированы вариационные ряды, в зависимости от полученных баллов, то есть пациенту с самым маленьким значением присваивается первый номер. Синим цветом обозначены больные с

атеротромботическим подтипом ОНМК по ишемическому типу, красным - с кардиоэмболическим. В результате, все обследуемые с атеротромботическим подтипом показали значения выше - 37,5%, в сравнении с кардиоэмболическим - 32,7%.

В таблице 3.3.1 приведены интервалы медиан, по-которым для шкалы Rivermid значения группы 1 - (8,0(5;10)) выше чем группы 2 - (7,0(4;9)).



Рисунок 3.3.4 - Результаты пациентов с кардиоэмболическим и атеротромботическим подтипами через 3 недели по шкале Rankin

В каждой группе были сформированы вариационные ряды, в зависимости от полученных баллов, таким образом пациент, с наименьшим интервалом

получал первый номер. Синим цветом отмечены больные с атеротромботическим подтипом, красным - с кардиоэмболическим. На графике отмечено, что на всем протяжении значения группы 1 превышает баллы 2 группы, кроме небольшого пересечения, где баллы совпали. В процентном соотношении первая группа увеличила показатели на 42,5%, вторая - на 34,3%.

В таблице 3.3.1 приведены разницы медиан, по-которым для шкалы Rankin значения группы 1 - (2,0(2;3)) выше чем группы 2 - (1,0(0;3)).

Таблица 3.3.2

Сравнение результатов баллов функциональных шкал исследуемых пациентов кардиоэмболического и атеротромботического подтипа через 3 месяца

<b>Подтип</b>	<b>Группа 1</b>	<b>Группа 2</b>
<b>Шкалы</b>		
<b>Barthel</b>	35,0(25;55) $p<0,01$	30(20;45) $p<0,01$
<b>Ривермид</b>	10,0(7;13) $p<0,01$	7,0(5;10) $p<0,01$
<b>Рэнкин</b>	2,0(2;3) $p<0,05$	1,0(1;3) $p<0,05$

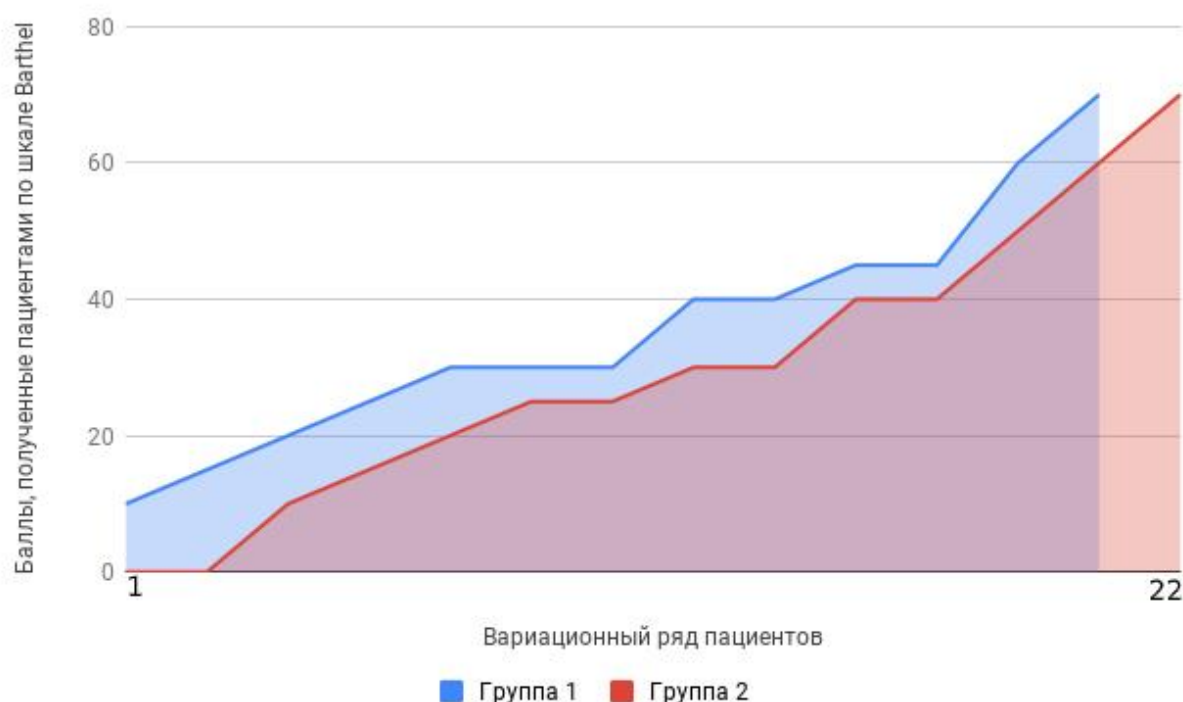


Рисунок 3.3.5 - Результаты пациентов с атеротромботическим и кардиоэмболическим подтипами через 3 месяца по шкале Barthel

В каждой группе по результатам были сформированы вариационные ряды, в зависимости от полученных баллов, таким образом пациент, с наибольшим количеством баллов получал последний номер - 22. Синим цветом отмечены больные с атеротромботическим подтипом, красным - с кардиоэмболическим. При исследовании функциональных шкал значения группы 1 за 3 месяца возросло на 45,3%, а группы 2 на 40,8%.

В таблице 3.3.2 приведены интервалы медиан, по-которым для шкалы Barthel значения группы 1 - (35,0(25;55)) выше чем группы 2 - (30(20;45)).



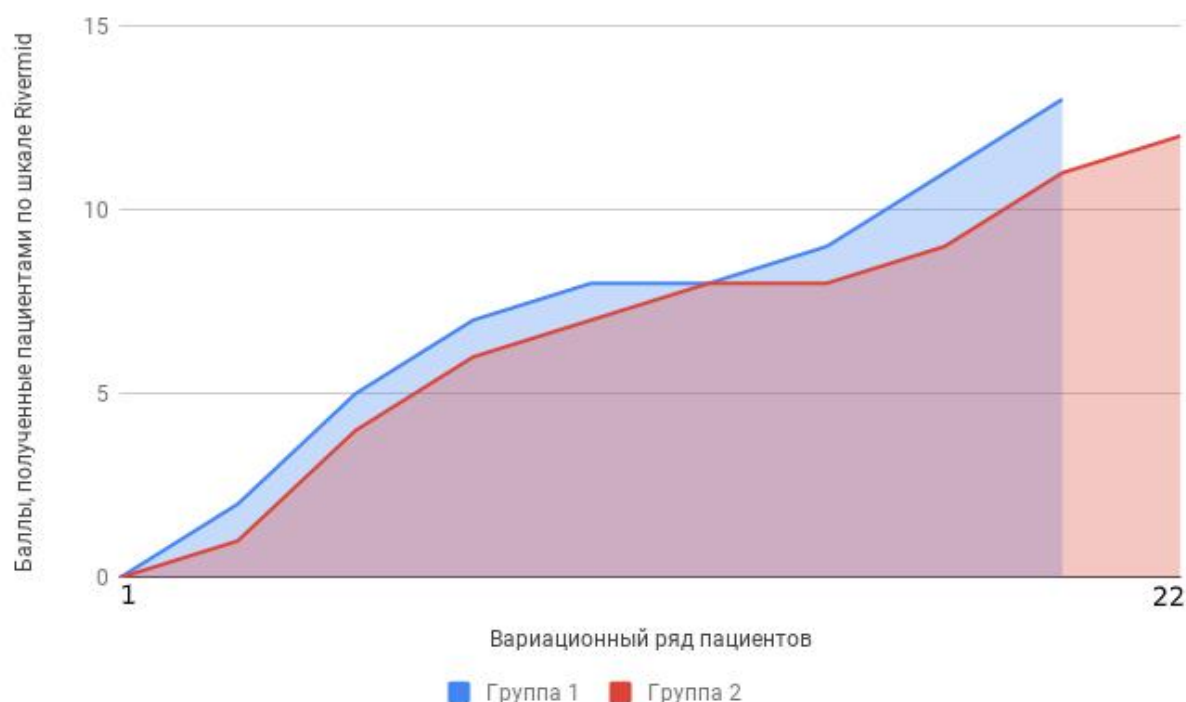


Рисунок 3.3.6 - Результаты пациентов с атеротромботическим и кардиоэмболическим подтипами через 3 месяца по шкале Rivermid

В исследуемых группах сформированы вариационные ряды, в зависимости от полученных баллов, так пациенту с самым маленьким количеством баллов присваивался первый номер. Синим цветом отмечены больные с атеротромботическим подтипом, красным - с кардиоэмболическим. При исследовании неврологических шкал пациентов было выявлено, что группа 1 повысила результаты на 46,7%, а группа 2 на 45,9%.

В таблице 3.3.2 приведены разницы медиан, по которым для шкалы Ривермид значения группы 1 - (10,0(7;13)) выше чем у группы 2 - (7,0(5;10)).



Рисунок 3.3.7 - Результаты пациентов с атеротромботическим и кардиоэмболическим подтипами через 3 месяца по шкале Rankin

В двух группах все пациенты были распределены в вариационный ряд, в зависимости от полученных баллов, так пациент с самым маленьким количеством баллов получал первый номер. Синим цветом отмечены больные с атеротромботическим подтипом, красным - с кардиоэмболическим. Больные группы 1 показали результаты баллов выше с приростом в 47,3% чем исследуемые во 2 группе - 45,5%.

В таблице 3.3.2 приведены разницы медиан, по-которым для шкалы Ренкин значения группы 1- (2,0(2;3)) выше чем у группы 2 - (1,0(1;3)).

По результатам баллов, полученных при использовании функциональных шкал для оценки состояния пациентов, у больных из первой группы через 3 месяца показатели выше чем у второй группы.

Полученные значения соответствуют представлению о том, что кардиоэмболический подтип, даже при равных исходных данных, является более тяжелым состоянием, которое требует внимательного и в некоторых моментах, агрессивного подхода. Так, в различных исследованиях [32], [33], [34] были получены данные о том что результаты восстановления пациентов с данным подтипом более низкие в сравнении с остальными. Для улучшения исходов лечения у данной группы было предложено раннее (до 3-5 дней) введение пациентам прямых антикоагулянтов, которое не показало увеличения геморрагических инсультов, однако данные об эффективности будут получены не ранее 2021 г. [35]. Полученные результаты не полностью согласуются с работой Vaclavik D. et al. (2018 г). В исследовании с помощью шкалы Rankin и NIHSS оценивалось состояние пациентов через 3 месяца после проведения ТЛТ у больных с аналогичными подтипами. Хотя клинический исход исследуемых с атеротромботическим нарушением выше чем у кардиоэмболических, уровень смертности оказался более высоким. Также отмечено, что у них выше риск перехода в геморрагический инсульт согласно педикторной шкале SICH. В проведенном нами исследовании оценить смертность не представилось возможным [36].

Более ранняя работа Rocha S. et al. не выявила никаких отличий в исходе двух групп больных через 3 месяца по шкале NIHSS, тем не менее исследователи отмечают, что согласно наблюдениям пациенты с атеротромботическим подтипом вели более независимый от окружающих образ жизни. Отсутствие отличий также может быть связано с тем, что оценка производилась только по одной шкале [37].

### 3.4 Влияние гипергликемии, гиперхолестеринемии и ожирения на отдаленные исходы лечения больных с использованием тромболитической терапии.

В данном разделе представлены результаты эффективности проведения тромболитической терапии в зависимости от наличия наиболее важных сопутствующих заболеваний.

#### 3.4.1 Результаты пациентов с различным уровнем глюкозы за 3 месяца.

Для изучения влияния повышенного уровня глюкозы на исходы ТЛТ были выделены две группы:

- 1 - пациенты с нормальным уровнем глюкозы  $<5,6$  ммоль/л, согласно Американской Диабетической Ассоциации (АДА)
- 2 - больные с повышенным уровнем глюкозы,  $>5,6$  ммоль/л, согласно АДА.

Полученные данные отображены в таблице 3.4.1.

Таблица 3.4.1

Сравнение результатов баллов функциональных шкал исследуемых пациентов с нормальным и повышенным уровнями глюкозы

Коморбидное состояние Шкалы	Группа 2	Группа 1
Barthel	25,0(20;45) $p<0,01$	30(25;55) $p<0,01$

<b>Ривермид</b>	7,0(5;10) p<0,01	8,0(6;12) p<0,01
<b>Рэнкин</b>	1,0(1;3) p<0,05	1,0(0,5;2) p<0,05

При проведении работы было выявлено, что у больных с нормальным уровнем глюкозы медианы имеют более высокие значения и процент улучшения состояния (47,7%) чем у исследуемых с гипергликемией (43,4%) через 3 месяца наблюдения. Аналогичные данные с идентичным временным промежутком были получены Joop-Tae-Kim (2018г.) с небольшим уточнением, что часто повышенный уровень глюкозы сопровождается острыми нарушениями мозгового кровообращения, а в течении 24-48 ч нормализуется и такие больные не являются показательными [38]. В нашем исследовании в группу с гипергликемией были занесены только пациенты, показавшие высокие уровни глюкозы на длительном промежутке времени.

Так как гипергликемия является фактором, который снижает эффективность терапии, предварительное снижение данного значения могло бы стать частью протокола подготовки к процедуре.

Однако, снижение глюкозы, как может показаться, не является решением. В исследованиях 2019 года Johnston KC et al. показали что отхождение от стандартов лечения в пользу большого снижения глюкозы ухудшило отдаленные исходы лечения [39]. Так, на данный момент, лучшим методом лечения является профилактика и своевременная коррекция гипергликемии.

Также Radermecker R.P. et al. обращают внимание на возможное повышение глюкозы после проведения терапии, что достоверно ухудшает прогноз больных [40]. Однако при проведении данной работы и изучении исследований приведенных выше не отмечалось транзиторной гипергликемии. Временное повышение значений всегда было связано с наличием ОНМК и

данные больные были исключены из исследования. Увеличение глюкозы после проведения ТЛТ было отмечено только у пациентов со стабильной гипергликемией. Поэтому предполагаем что у исследуемых в работе Radermecker R.P. et al. аналогично была стабильная гипергликемия, которую не диагностировали ранее.

### 3.4.2 Результаты пациентов различным уровнем холестерина за 3 месяца.

Для изучения влияния повышенного уровня глюкозы на исходы ТЛТ были выделены две группы:

- 1 - пациенты с нормальным уровнем холестерина  $<5,1$  ммоль/л, согласно референтным значениям.
- 2 - больные с повышенным уровнем глюкозы,  $>5,1$  ммоль/л, согласно референтным значениям.

Полученные данные отображены в таблице 3.4.2.

Таблица 3.4.2

Сравнение результатов баллов функциональных шкал исследуемых пациентов с нормальным и повышенным уровнями глюкозы

Коморбидное состояние Шкалы	Группа 1	Группа 2
Barthel	45(20;50) $p<0,01$	30,0(15;35,5) $p<0,01$

<b>Ривермид</b>	10,0(7;12) p<0,01	7,0(4;8) p<0,01
<b>Рэнкин</b>	2,0(1;3) p<0,05	1,0 (0;2) p<0,05

При проведении исследования было выявлено, что у больных с нормальным уровнем холестерина медианы имеют более высокие значения медиан чем у исследуемых с гиперхолестеринемией. Также в процентном соотношении группа 1 увеличила результаты на 45,7%, а группа 2 на 42,4% через 3 месяца после проведения терапии.

Исследование Yanan Wang et al. (2020 г.) показало зависимость между переходом инсульта в геморрагическую форму при высоких показателях ЛПНП и ЛПОНП, что отчасти подтверждает ухудшение течения в нашей работе, хотя нами не были рассмотрены пациенты с переходом в геморрагический тип ОНМК [41].

То, что у нас не было возможности оценить, но является интересной возможностью продолжения работы, было отмечено Wenjuan Jao et al. (2016 г.). Согласно их результатам, низкий уровень холестерина является предиктором тяжелых осложнений течения ишемического инсульта, что не исключает влияний высокого холестерина. Предположительно, на данный момент, смещение равновесия в обе стороны будет являться показателем низким уровнем неврологических улучшений [42].

В дополнение к тому что уже было сказано, исследование Wang Zhao et al. (2019 г.), сравнили исходы проведения терапии при приеме пациентами с гиперхолестеринемией статинов умеренной и высокой интенсивности и без дополнительной терапии. Больные показали значительное улучшение неврологического статуса при употреблении препаратов для снижения уровня

холестерина [43].

В другой научной работе было отмечено, что прием статинов перед госпитализацией, при условии значений холестерина в рамках референтных значений, исход пациентов значительно превышал тех, кто данный вид терапии не получал. Однако даже временная отмена препарата в разы снижала прогноз пациентов [44].

Тем не менее такая терапия хоть и повышает вероятность благоприятного исхода для пациентов, может быть опасна тяжелыми осложнениями. В частности, мета-анализ, проведенный Ru Jian Jonathan Teoh et al. (2019 г.) показал, что при использовании статинов достоверно повышается риск возникновения геморрагических осложнений, в том числе геморрагического инсульта. Таким образом, терапия статинами показана пациентам, но следует тщательно подходить к коморбидным заболеваниям (патологии печени), ввиду высокой вероятности появления геморрагий [45].

### **3.4.3 Результаты пациентов с различным уровнем массы тела за 3 месяца.**

Для эффекта, который оказывают избыточный вес и ожирение на исходы тромболитической терапии среди пациентов, получавших данный вид лечения были выделены три группы:

- 1 - пациенты с нормальным индексом массы тела в пределах нормальных значений ( $\text{ИМТ} < 25,0 \text{ кг/м}^2$ )
- 2 - больные с избыточным весом ( $25,0 \text{ кг/м}^2 < \text{ИМТ} < 30,0 \text{ кг/м}^2$ )
- 3 - исследуемые с ожирением 1 ст. ( $30,0 \text{ кг/м}^2 < \text{ИМТ} < 35,0 \text{ кг/м}^2$ )

Полученные данные представлены в таблице 3.4.3.



Таблица 3.4.3

Сравнение результатов баллов функциональных шкал исследуемых  
пациентов с нормальным и избыточным весом

<b>Коморбидное состояние Шкалы</b>	<b>Без ожирения</b>	<b>Избыточный вес</b>	<b>Ожирение 1 ст.</b>
<b>Barthel</b>	45,0(20;50)	35,0(20;45)	30,0(15,5;45)p<0,05
<b>Ривермид</b>	7,0(6;11) p<0,05	5,0(4;10) p<0,05	5,0(4;9)p<0,05
<b>Рэнкин</b>	2,0(0,5,3) p<0,05	1,0(0;2) p<0,05	1,0(0;1,5)p<0,05

При исследовании влияния массы тела было выявлено, что у больных с весом в пределах нормы медианы и процентный прирост в 47,8% превышают значения групп пациентов, чья масса тела выше нормальных значений (45,4% группы 2 и 44,9% для группы 3).

Также было выявлено, что степень увеличения массы играла меньшую роль чем наличие данного состояния. Так, в отношении процентного прироста разница между группой 1 и 2 равна 2,4%, что больше разницы между группой 2 и 3 - 0,5%).

В исследованиях Weiping Sun et al. (2017 г.) показали, что у пациентов с лишним весом смертность была выше чем у другой группы. При этом неврологические показатели у выживших в обеих группах не отличались. Это говорит о повышенной частоте осложнений, что подтверждает полученные

данные, однако все еще не ясна причина отсутствия разницы в неврологической оценке [46].

Работа Chatzikonstantinou A et al. (2016 г.) также показала общую тенденцию к отсутствию влияния повышенного веса на исходы тромболизисной терапии. Однако, при формировании групп пациентов с весом более 100 кг и менее 100 кг была отмечена достоверная разница в снижении вероятности полного восстановления у больных, которые весили больше 100 кг [47].

Также ряд исследований представили информацию о положительном влиянии избыточного веса на прогноз лечения. В этих работах часто оценивали смертность и функциональные результаты после относительно длительного периода наблюдения, от 30 месяцев до 10 лет [48], [49], [50]. Учитывая, что многие другие заболевания могут влиять на выживаемость и функциональный статус пациентов с инсультом в течение более длительного периода наблюдения, и ограниченного доступа к этой информации, то у этих работ высока вероятность получения ложной информации.

Кроме этого все исследования использовали определение «избыточный вес» и «ожирение», основанные на ИМТ. Тем не менее, ИМТ не отражает распределение жира в организме, что также важно для оценки ожирения. Дальнейшие исследования с измерением распределения жира, таким как окружность талии или соотношение талии и бедер, могут дать более точную оценку связи между ожирением и исходом инсульта, а также исключить возможные ошибки, связанные с этим.

Полученные результаты подтверждают рациональный подход к контролю веса у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, согласно действующими рекомендациями по вторичной профилактике инсульта.

### 3.5 Эффективность тромболитической терапии оказанной в различных временных интервалах после возникновения симптомов.

Для оценки влияния времени через которое была проведена тромболизисная терапия после появления симптомов были выделены три группы:

- 1 - пациенты, которым помощь оказывали менее чем 1,5 часа после возникновения симптомов
- 2 - больные, которым провели ТЛТ в промежутке 1,5-3 часов
- 3 - исследуемые, которым провели терапию в промежутке 3-4,5 часов (согласно рамкам терапевтического окна)

Полученные данные представлены в таблице 3.5.1.

Таблица 3.5.1

Результаты пациентов через 3 недели, которым проводили ТЛТ в различных временных интервалах от момента возникновения симптомов

Время оказания помощи Шкалы	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Barthel	35,0(30;55)	25,0(25;50,5)	20,0(20;50)
NIHSS	8,0(5;10) $p<0,01$	6,0(4;8) $p<0,01$	5,0(3,5;7)
Ривермид	6,0(4;11) $p<0,05$	5,0(3;9) $p<0,05$	5,0(2;8)

<b>Рэнкин</b>	2,0(0;2,5) p<0,05	1,0(0;2) p<0,05	1,0(0;2)
---------------	-------------------	-----------------	----------

При проведения анализа было выявлено, что у больных, которым помощь оказывалась в пределах 1,5 часа от появления симптомов состояние, согласно баллам неврологических шкал улучшилось в большей степени (на 43,2%), чем тем, кому проводилось лечение в промежутке 1,5-3 часа (41,3%). Наименьшие улучшения показали пациенты, которым проводили терапию более чем через 3 часа (40,5%).

Таблица 3.5.2

Результаты пациентов через 3 месяца, которым проводили ТЛТ в различных временных интервалах от момента возникновения симптомов

<b>Время оказания помощи</b> <b>Шкалы</b>	<b>Группа 1</b>	<b>Группа 2</b>	<b>Группа 3</b>
<b>Barthel</b>	35,0(30;55)	25,0(25;50,5)	20,0(20;50)
<b>Ривермид</b>	7,0(6,5;12) p<0,05	6,0(5;10) p<0,05	6,0(5;9)
<b>Рэнкин</b>	2,0(1;3) p<0,05	1,0(0;2) p<0,05	1,0(0;2)

При исследовании эффекта, которое оказывало время проведения терапии на исходы лечения, было выявлено, что у больных, которые получали помощь в пределах 1,5 часа от появления симптомов состояние улучшилось в большей степени (на 46,4%), чем тем, кому проводили лечение в промежутке 1,5-3 часа (43,7%). Самые незаметные изменения показали пациенты, которым проводили терапию более чем через 3 часа (41,4%). При сравнении ранних и отдаленных результатов, было выяснено, что время оказывает большее влияние на ранние результаты.

Также при сравнении исходов пациентов, которым оказывалась помощь через 3-4,5 часа с больными, которым тромболитическая терапия не проводилась отличия в результатах оказались минимальными: для группы с поздней тромболитической терапией, как уже было сказано 40,4 %, для тех, кто лечения получал только стандартное 38, 9%. Это говорит о том, что терапия проведенная в поздние сроки практически не имеет преимуществ перед отсутствием ее выполнения.

В исследованиях 2018 г. Jeffrey L Saver et al. было проведено подобное сравнение оказания помощи больным с ОНМК по ишемическому типу в различных временных интервалах от начала симптомов. Ими были рассмотрены промежутки: до 3 часов, от 3 до 4,5 и до 6. И получены результаты аналогичные нашим, наилучший результат был у пациентов, получивших терапию до 3 часов с момента возникновения первых проявлений [51].

Влияние раннего начала оказания помощи сводится к минимуму в отдаленных результатах. Это может быть вызвано как различным уровнем реабилитационного лечения у всех больных. Так, больные, которые были выписаны с высокими результатами, затем меньше времени уделяли третичной профилактике в сравнении с другими группами.

Некоторые исследования сообщают о важности увеличения временного интервала оказания тромболитической терапии по индивидуальным показаниям, в зависимости от состояния пациента. Тем не менее так как нет достаточного количества доказательств эффективности данного подхода его применением не вошло в стандарты оказания помощи. Согласно нашему исследованию даже оказание помощи в поздние сроки (3-4,5 часа) значительно уменьшает эффективность терапии в отдаленных результатах, поэтому расширение границ терапевтического окна считаем несостоятельной мерой.

## Заключение

Несмотря на то, что тромболитическая терапия на данный момент является единственным методом лечения ишемического инсульта, не включающего инвазивных процедур, рассуждения на тему эффективности данного метода продолжаются до сих пор. Как уже упоминалось в литературном обзоре, существует множество исследований проведенных по данному вопросу, в том числе и те, что стали классическими (NINDS (часть 2) [9], ECASS III [25] и IST-3 [28]), однако для инфаркта миокарда (ИМ) существует 14 исследований с участием более 140 000 пациентов, которые подтвердили улучшение состояния пациентов после проведения тромболизиса, для ишемического инсульта такой обширной базы нет. В 2014 году Кокрановский обзор 27 исследований инсульта включал около 11 000 пациентов, что в 12 раз меньше. В отличие от тромболизиса при ИМ, ни одно исследование не показало, что тромболитическая терапия снижает смертность. Влияния на отдаленные результаты ни в одном из данных работ представлено не было.

В своем исследовании мы показали, что тромболизисная терапия обладает благоприятным влиянием в сравнении с контрольной группой не только на ранние, но и на отдаленные результаты.

Влияние тромболитического лечения на состояние пациентов через длительный промежуток времени было показано также и Nesselroth D. et al. в 2018 году [29]. В данной работе подтверждается не только улучшение состояния исследуемых, но и снижение вероятности возникновения постинсультных осложнений.

Говоря, о доказательствах улучшения состояния при использовании данного вида терапии мы ссылаемся на международное исследование инсульта (IST-3), крупнейшее в истории исследование внутривенного тромболизиса с альтеплазой (0,9 мг / кг). Исследование имело две уникальные особенности; в

него входил более широкий круг пациентов, чем в предыдущих исследованиях. В основном это были пациенты в возрасте старше 80 лет ( $n = 1617$ ), за которыми наблюдали в течение 3 лет [28]. Этот обзор предоставил следующий вывод: «Независимо от возраста или степени тяжести инсульта и несмотря на повышенный риск фатального внутричерепного кровоизлияния в течение первых нескольких дней после лечения, альтеплаза значительно улучшает общие шансы на хороший исход инсульта, если он был доставлен в течение 4–5 ч от начала симптомов» [6]. Это подтверждает полученные результаты (значения медиан по всем функциональным шкалам для группы с проведением тромболитической терапии всегда превосходили контрольную группу).

Также, было проведено сравнение кардиоэмболического подтипа ишемического инсульта и атеротромботического. Как уже было сказано, кардиоэмболический инсульт принято считать наиболее тяжелым подтипом, для которого характерны повторные инсульты и увеличенный риск смертности. В то время как атеротромботический - легче переносится пациентами [21].

Проводя ретроспективный анализ было выявлено, что качество жизни больных с кардиоэмболическим типом после проведения ТЛТ ниже чем у пациентов с атеротромботическим инсультом и на ранних и на отдаленных результатах. Такие данные также были получены в 2018 году Vaclavik D. et al. [36].

Рекомендация о проведении дополнительной терапии после использования ТЛТ или же применение антиагрегантов или антикоагулянтов перед ней, у людей перенесших кардиоэмболический подтип, представляется все более ценной и была рассмотрена ранее в обзоре литературы [24].

Кроме всего перечисленного все еще стоит вопрос о влиянии временного фактора на исходы лечения. С момента начала использования тромболиза терапевтическое окно становилось все более коротким временным промежутком в виду отсутствия эффективности при ее проведении в более длительные сроки.



В данной работе было достоверно подтверждено, что чем раньше начата терапия тем лучше исход проведенного лечения. Подобные результаты были получены и уже упомянутыми IST-3 [35].

Исследования на тему влияния коморбидных состояний рассматриваются в любом заболевании, их воздействие на тромболитическую терапию не стало исключением. В данной работе были рассмотрены наиболее значимые состояния: ожирение и избыточный вес, гипергликемия и гиперхолестеринемия. Каждое из них ухудшало восстановление пациентов. Отдельно хотелось бы заметить, что степень увеличения веса имела меньшее влияние чем само наличие данного сопутствующего заболевания. Усугубляющее влияние избыточной массы тела было отражено и в работе 2018 года Menet R. et al. [52].

Гипергликемические состояния как одно из отягчающих выздоровление после тромболитической терапии было рассмотрено не только в этой работе. Схожие результаты были получены и Hafez S. et al. [53].

Таким образом, хотелось бы отметить что в лечении ишемического инсульта осталось множество вопросов, которые требуют дальнейшего изучения для улучшения состояния пациентов.

## Выводы

1. Результаты исследования влияния тромболитической терапии на исходы лечения у пациентов с ОНМК по ишемическому типу в раннем периоде показали ее эффективность.
2. Изучение эффекта оказываемого тромболизисом на отдаленные результаты у больных с острым нарушением кровообращения по ишемическому типу показало достоверное улучшение качества жизни в большем объеме в сравнении с теми, кто данный вид помощи не получал.
3. Наиболее низкая эффективность была получена у больных с кардиоэмболическим подтипом ишемического инсульта.
4. Изучение влияния времени начала проведения тромболизиса от момента появления симптомов показало, что наиболее благоприятные результаты были у исследуемых с интервалом до 1,5 часов, затем в промежутке от 1,5 до 3 часов. Исходы больных, которым проводилось лечение через 3 часа не отличались от пациентов, получавших только стандартное лечение.
5. При сравнении исходов применения тромболизиса у пациентов с гипергликемией и гиперхолестеринемией с больными с нормальными значениями данных показателей, было выявлено, что повышенный уровень глюкозы и холестерина снижает эффективность проводимой терапии.
6. При анализе влияния лишнего веса было получено ухудшение исходов. Наиболее важным оказалось наличие данного состояния, а не степень ожирения.

## Список литературы

1. 10 ведущих причин смерти [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (accessed: 27.03.2020).
2. Исмагилов М.Ф. Ишемический мозговой инсульт: терминология, эпидемиология, принципы диагностики, патогенетические подтипы, терапия острого периода заболевания // Неврологический вестник. 2005. Т. 37, № 1—2. С. 67—76.
3. Astrup J., Siesjö B.K., Symon L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra// Stroke.1981. Vol. 12, P.723-725.
4. Wolf-Dieter H., Lutz K., Klaus W., Martin G., Jobst R., Bernd B., Gunter P. Penumbra probability thresholds of cortical flumazenil binding and blood flow predicting tissue outcome in patients with cerebral ischaemia // Brain. 2001. Vol. 124, Issue 1. P. 20–29.
5. Davis S.M., Donnan G.A., Parsons M.W., Levi C., Butcher K.S., Peeters A., Barber P.A., Bladin C., De Silva D.A., Byrnes G., Chalk J.B., Fink J.N., Kimber T.E., Schultz D., Hand P.J., Frayne J., Hankey G., Muir K., Gerraty R., Tress B.M., Desmond P.M. EPITHET investigators. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial // Lancet Neurol. 2008 Apr. Vol. 7. Issue 4. P.299-309.
6. Madden, K. Optimal Timing of Thrombolytic Therapy in Acute Ischaemic Stroke // CNS Drugs, 2002. Vol. 16. Issue 4. P. 213–218.
7. Методические рекомендации: интенсивная терапия больных с ишемическим инсультом // ред. совет С.С. Петриков [и др.] - Москва. 2017. С.19.
8. Dong Q., Dong Y., Liu L., Xu A.,Zhang A., Zheng A., Wang Y.. The Chinese Stroke Association scientific statement: intravenous thrombolysis in acute ischaemic stroke //SVN. 2017. Volume 2, Issue 3. P.147-159.

9. Lees K.R., Bluhmki E., von Kummer R., et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials // *Lancet*. 2010. Vol. 375. P.1695–1703.
10. Hacke W., Kaste M., Bluhmki E., et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 hours after Acute Ischemic Stroke // *N Engl J Med*. 2008. Vol. 359. P.1317–1329.
11. Alteplase. [Electronic resource]. URL: [https://www.who.int/selection\\_medicines/committees/expert/22/applications/s12.5.2\\_alteplase.pdf?ua=1](https://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/22/applications/s12.5.2_alteplase.pdf?ua=1) (accessed: 29.04.2020).
12. Bansal S., Kiranpal S. Sangha, Pooja K. Drug Treatment of Acute Ischemic Stroke // *Am J Cardiovasc Drugs*. 2013 Feb. Vol. 13. Issue 1. P.57-69.
13. Hommel M., Boissel J.P., Cornu C., et al. MAST Study Group. Termination of trial of streptokinase in severe acute ischaemic stroke // *Lancet*. 1995. Vol. 345. P. 57.
14. Clarke Haley E., Thompson J.L.P., Grotta J.C., et al. Phase IIB/III Trial of Tenecteplase in Acute Ischemic Stroke: Results of a Prematurely Terminated Randomized Clinical Trial // *Stroke*. 2010. Vol.41. P. 707–711.
- [15] - Efficacy and Safety Study of Desmoteplase to Treat Acute Ischemic Stroke (DIAS-4) [Electronic resource]. URL: [accessed 20.04.2020].
16. Lopez-Yunez A.M., Bruno A., Williams L.S., Yilmaz E., Zurrú C., Biller J. Protocol violations in community-based rTPA stroke treatment are associated with symptomatic intracerebral hemorrhage. // *Stroke*. 2001 Jan. Vol. 32. Issue 1. P.12-16.
17. Kidwell C.S., Saver J.L., Mattiello J., Starkman S., Vinuela F., Duckwiler G., Gobin Y.P., Jahan R., Vespa P., Villablanca J.P., Liebeskind D.S., Woods R.P., Alger J.R. Diffusion-perfusion MRI characterization of post-recanalization hyperperfusion in humans // *Neurology*. 2001 Dec 11. Vol. 57 Issue 11. P.2015-2021.
18. Hill M.D., Lye T., Moss H., Barber P.A., Demchuk A.M., Newcommon N.J., Green T.L., Kenney C., Cole-Haskayne A., Buchan A.M. Hemi-orolingual angioedema and ACE inhibition after alteplase treatment of stroke // *Neurology*. 2003 May 13. Vol. 60. Issue 9. P. 1525-1527.

19. Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J., Biller J., Love B.B., Gordon D.L., Marsh E.E.III. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial // *Stroke*. 1993. Vol. 24. P. 35–41.
20. Saber H., Thrift A. G., Kapral M.K., Shoamanesh A., Amiri A., Farzadfard M.T., Azarpazhooh M. R. Incidence, recurrence, and long-term survival of ischemic stroke subtypes: A population-based study in the Middle East // *International Journal of Stroke*. 2017. Vol. 12. Issue 8. P. 835–843.
21. Arboix A., Alió J. Cardioembolic Stroke: Clinical Features, Specific Cardiac Disorders and Prognosis // *Curr Cardiol Rev*. 2010 Aug. Vol. 6. Issue 3. P. 150–161.
22. Zecca B., Mandelli C., Maino A., Casiraghi C., Bolla G., Consonni D., Santalucia P., Torgano P. A Bioclinical Pattern for the Early Diagnosis of Cardioembolic Stroke // *Emergency Medicine International*. 2014. P. 1–7.
23. Dunder Y., Hill R., Dickson R., Walley T. Comparative efficacy of thrombolytics in acute myocardial infarction: a systematic review // *QJM*. 2003. Vol. 96. P. 103–113.
24. Banerjee C. Stroke Caused by Atherosclerosis of the Major Intracranial Arteries // *Circulation Research*. 2017. Vol. 120. P. 502–513.
25. Hacke W., Kaste M., Fieschi C., et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) // *JAMA*. 1995. Vol. 274. P. 1017–1025.
26. Tsivgoulis G., Katsanos A.H., Dimitris Mavridis D., Lambadiari V., Roffe C., Mary Joan Macleod M.J., Sevcik P., Cappellari M., Nevšimalová M., Toni D., Niaz A. Association of Baseline Hyperglycemia With Outcomes of Patients With and Without Diabetes With Acute Ischemic Stroke Treated With Intravenous Thrombolysis: A Propensity Score–Matched Analysis From the SITS-ISTR Registry // *Diabetes*. 2019 Sep. Vol. 68. Issue 9. P. 1861–1869.
27. Menet R., Bernard M., ElAli A. Hyperlipidemia in Stroke Pathobiology and Therapy: Insights and Perspectives // *Front Physiol*. 2018. Vol. 9. P. 488.

28. Sandercock P., Wardlaw J.M., Lindley R.I., Dennis M., Cohen G., Murray G., et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial // *Lancet*. 2012. Vol.379. Issue 9834. P. 2352–2363.
29. Nesselroth D., Gilad R., Namneh M., Avishay S., Eilam A. Estimation of seizures prevalence in ischemic strokes after thrombolytic therapy // *Seizure*. 2018 Nov. Vol. 62.P. 91-94.
30. Wardlaw J.M., Yamaguchi T., del Zoppo G., Hacke W. The efficacy and safety of thrombolytic therapy in acute ischaemic stroke: a systematic review of the randomised trials comparing thrombolysis with control. The Cochrane Library. 1994.
31. Икрамов А.И., Дадамьянц Н.Г. Оценка эффективности тромболитической терапии в лечении больных ишемическим инсультом // *Медицинская визуализация*. 2017. Т. 1. С.57-62.
32. Clark W.M., Wissman S., Albers G.W., et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke // *JAMA*. 1999. Vol. 282. P. 2019-2026.
33. Clark W.M., Albers G.W., Madden K.P., Hamilton S. The rtPA (alteplase) 0- to 6-hour acute stroke trial, part A: results of a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke study investigators // *Stroke*. 2000. Vol.31. P. 811-816.
34. Janzen R.W.C., Kugler C. Stroke database for quality assurance in stroke treatment // *Nervenheilkunde*. 1998. Vol. 17. P. 21–25.
35. Seiffge D.J., Werring D.J., Paciaroni M., Dawson J., Warach S., Milling T.J., Engelter S.T., Fischer U., Norrving B. Timing of anticoagulation after recent ischaemic

stroke in patients with atrial fibrillation // *Lancet Neurol.* 2019;18(1):117. Epub 2018 Nov 8.

36. Vaclavik D., Vilionskis A., Jatuzis D., Karlinski M.A., Gdovinova Z., Kõrv J., Tsivgoulis G., Mikulik R. Clinical outcome of cardioembolic stroke treated by intravenous thrombolysis // *Acta Neurol Scand.* 2018 Mar. Vol. 137. Issue 3. P.347-355.

37. Rocha S., Pires A., Gomes J., Rocha J., Sousa F., Pinho J., Rodrigues M., Ferreira C., Machado A., Maré R., Fontes J.R. Intravenous thrombolysis is more effective in ischemic cardioembolic strokes than in non-cardioembolic? // *Neuro-Psiquiatr.* 2011. Vol.69. Issue 6.

38. Kim J.T., Lee S.Y., Yoo D.S., Lee J.S., Kim S.H., Choi K.H., Park M.S., Cho K.H. Clinical Implications of Serial Glucose Measurements in Acute Ischemic Stroke Patients Treated with Intravenous Thrombolysis // *Scientific Reports.*2018. Vol. 8.

39. Johnston K.C. Aggressive glucose control fails to improve outcomes after stroke // *JAMA.* 2019. P. 326-335.

40. Radermecker R.P., Scheen A.J. Management of blood glucose in patients with stroke // *Diabetes and Metabolism.* 2010. Vol. 36. P. 94-99.

41. Wang Y., Song Q., Cheng Y., Wei C., Ye C., Liu Y., Wu B., Liu M.. Association between non-high-density lipoprotein cholesterol and haemorrhagic transformation in patients with acute ischaemic stroke // *BMC Neurology* . 2020. Vol. 20. Article number:47.

42. Zhao W. Low total cholesterol level is the independent predictor of poor outcomes in patients with acute ischemic stroke: A hospital-based prospective study // *BMC Neurology.* 2016.Vol. 16. Issue.1.

43. Zhao W., Xiao Z.J., Zhao S.P. The Benefits and Risks of Statin Therapy in Ischemic Stroke: A Review of the Literature // *Neurology India*. 2019. Vol. 67. Issue 4. P. 983-992.
44. Flint A.C. , Kamel H., Navi B.B., Rao V.A., Faigles B.S., Conell C., Klingman J.G., Sidney S., Hills N.K., Sorel M., Cullen S.P., Johnston S.C. Statin Use During Ischemic Stroke Hospitalization Is Strongly Associated With Improved Poststroke Survival // *Stroke*. 2012. Vol.43. P. 147–154.
45. Teoh R.J.J, Huang C.J., Chan C.P., Li-Yin Chien, Chung C.P., Sung S.H., Chen C.H., Chiang C.E., Cheng H.M. Does statin increase the risk of intracerebral hemorrhage in stroke survivors? A meta-analysis and trial sequential analysis // *Ther Adv Neurol Disord*. 2019 Jul 24.
46. Sun W., Huang Y., Xian Y., Zhu S., Jia Z., Liu R., Li F., Wei J.W., Wang J.G., Liu M., Anderson C.S. Association of body mass index with mortality and functional outcome after acute ischemic stroke // *Sci Rep*. 2017. Vol.7. P. 2507.
47. Chatzikonstantinou A., Ebert A.D., Wolf M.E. The Impact of Body Mass Index on the Thrombolytic Treatment of Acute Ischemic Stroke // *Cerebrovasc Dis*. 2016. Vol. 42. Issue 3-4. P.:240-246.
48. Vemmos K. et al. Association between obesity and mortality after acute first-ever stroke: the obesity-stroke paradox // *Stroke*. Vol. 42,P. 30–36.
49. Skolarus L.E. et al. The association of body mass index and mortality after acute ischemic stroke // *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*.Vol. 7. P. 64–69
50. Andersen, K. K., Olsen, T. S. The obesity paradox in stroke: lower mortality and lower risk of readmission for recurrent stroke in obese stroke patients // *Int J Stroke*. Vol. 10. P. 99–104.
51. Thrombolytic therapy in stroke [Electronic resource]. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/1160840-overview> (accessed: 29.04.2020).



52. Hafez S., Coucha M., Bruno A., Fagan S.C., and Adviye Ergul. Hyperglycemia, Acute Ischemic Stroke and Thrombolytic Therapy // Transl Stroke Res. 2014 Aug. Vol.5. Issue 4. P. 442–453.